

## ЛИТОЛИЗ *IN VITRO* НЕФРОЛИТОВ КСИДИФОНОМ И ЕГО СМЕСЯМИ С КАЛГАНОМ

Н.Г. Чабан, В.И. Букин, \*Л.М. Рапопорт, \*Д.Г. Цариченко

\*Московская медицинская академия имени И.П. Сеченова

**И**зучено влияние растворов смесей калгана с ксидифоном на литолиз (растворение) мочевых камней различного состава. Предложены составы, позволяющие предотвратить осаждение ксидифона и сохранить его высокую комплексообразующую способность.

Мочекаменная болезнь (уролитиаз) была и остаётся актуальной проблемой медицины, так как является одним из распространённых заболеваний в урологии, а методы ее лечения до сих пор вызывают широкую дискуссию в медицинских кругах [1].

Изучение литолиза (растворения) нефролитов (мочевых камней) – чрезвычайно важная задача, так как может уберечь больных от хирургического вмешательства или сократить количество сеансов ДУВЛ (дистанционной ударно-волновой литотрипсии), что в свою очередь даст возможность избежать осложнений, связанных с повреждением тканей почки, развития феномена «каменной дорожки», рецидива нефролитиаза и развития острого пиелонефрита.

В патогенезе камнеобразования основным являются канальцевые поражения. В результате дистрофии эпителия почечных канальцев наступают изменения в белковом и полисахаридном обмене, которые могут, при дополнительных патеногенетических условиях, привести к образованию микролитов, каждый из которых может стать ядром (матриksom) для образования мочевого конкремента. Исследования состава мочевых камней методами рентгенофазового анализа [2] и ИК-спектроскопии [3] показали опасность развития нефролитиаза для всех функциональных органов человека, поскольку происходит обеднение состава крови, лимфы, костей и пр. такими важными для жизнедеятельности элементами как фосфор, кальций, магний, кремний и др.

Из всех опубликованных исследований состава конкрементов следует, что более чем в 50% случаев в почках встречаются оксалатные камни – кальциевые соли щавелевой кислоты.

Известно, что кальциевые поражения вызываются в основном общими факторами. Среди них передозировка витаминами А и D, интоксикация паратгормоном при первичном гиперпаратиреозе, бактериальная интоксикация при общих инфекциях и пиелонефрите и др. [4]. Частота заболеваний мочекаменной болезнью также возрастает с увеличением жесткости воды и содержания в ней кальция и магния.

Регулирование фосфорно-кальциевого обмена осуществляется гормоном – паратгормоном, вырабатываемым околотитовидными железами. Пороговым раздражителем для околотитовидных желез служит падение уровня кальция в крови, что приводит к повышению функции желез и вызывает дополнительное выделение паратгормона, который действует на эпителии извитых почечных канальцев, снижая в них реабсорбцию неорганического фосфора. Уровень фосфора в крови понижается, что в свою очередь является пороговым раздражителем для поступления фосфора в кровь из костей. При этом происходит вымывание кальция из костей, с которым фосфор находится в химическом соединении.

В основе первичной оксалатурии лежит нарушение метаболизма глицина и глиоксиловой кислоты, наступающее вследствие ферментного блока. Это приводит к избыточному образованию и

выделению щавелевой кислоты, и в почках откладываются оксалаты кальция. У больных оксалатурией концентрация щавелевой кислоты и её солей в моче в полтора раза выше, чем у здоровых людей.

Предотвращение гипероксалурии заключается в подавлении синтеза щавелевой кислоты, удалении избытка оксалатов с мочой и поддержании их в растворённом состоянии.

Соотношение основных источников образования щавелевой кислоты в



Для литолиза оксалатных нефролитов предложен целый ряд лекарственных препаратов [1, 4, 5]. Однако даже самые эффективные из них не лишены недостатков.

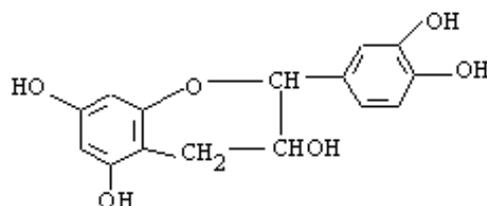
Настоящая работа посвящена литолизу (растворению) *in vitro* мочевых камней различного состава в растворах природных комплексообразователей кальция – ксидифоне и калгане. В работе использовали нефролиты больных, находящихся на лечении в урологической клинике ММА им. И.П. Сеченова. При исследовании применяли метод растворимости, рентгенофазового анализа (РФА) и ИК-спектроскопии. Литолиз нефролитов изучали в растворах ксидифона и смеси ксидифона с калганом при постоянной температуре и перемешивании. Состав твердых фаз контролировали методом РФА (метод порошка). Съёмку образцов осуществляли на дифрактометре типа ДРОН-1 в  $\text{CuK}\alpha$ -излучении. При индентировании дифрактограмм использовали данные картотек ASTM, ICDD PDF-2 и работы [3]. Результаты РФА позволили определить тип мочевых камней.

Проведенные нами предварительные исследования позволили сделать вывод, что для прогнозирования литолиза мочевых камней необходимо учитывать особенности их кристаллического строения.

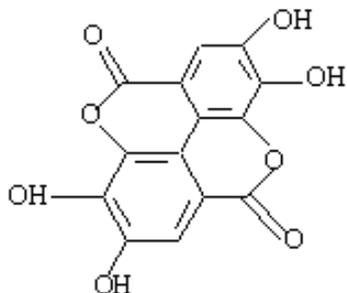
организме можно охарактеризовать следующим образом: треть за счет эндогенных механизмов, треть связана с метаболизмом аскорбиновой кислоты (цикл Кребса) и треть образуется вследствие абсорбции оксалата из кишечника в кровь. Синтез щавелевой кислоты усиливается при дефиците витаминов А, В, D, магния и особенно витамина В<sub>6</sub>. При этом нарушается окисление глиоксиловой кислоты, образующейся при переаминировании глицина [1]:

Исследования действия препаратов блемарена, канефрона и лапчатки прямостоячей (калгана) на мочевые камни различных составов показали, что цитратная терапия (блемарен) перспективна для растворения уратных камней. Отмечено, что канефрон может быть использован для литолиза оксалатных камней, но он эффективен только для растворения нефролитов, содержащих менее 50% веввелита. Для литолиза оксалатных камней, которые чаще всего встречаются в составе мочевых камней, наиболее эффективным препаратом является лапчатка прямостоячая. Ее воздействие на камни приводит к уменьшению их массы до 40–45.5%, что в десятки раз выше, чем при использовании других литолизных средств. Наибольшие затруднения при литолизе мочевых камней вызывают оксалатные камни, содержащие более 50% веввелита.

Корни лапчатки содержат 15–30% дубильных веществ, с преобладанием конденсированных танинов, которые, в основном, представлены полимерами катехинов (флаванола-3):



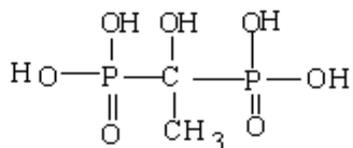
Они могут образовывать хелат с ионом  $\text{Ca}^{2+}$  по группе катехина или лейкоантоцианидинов (флавандиола-3,4), а также с сополимерами флаваноидных соединений этих двух типов. Присутствующая в лапчатке свободная эллаговая кислота тоже может образовывать комплексы с ионом кальция:



Дубильные вещества, кроме иона  $\text{Ca}^{2+}$ , могут взаимодействовать с белками, уменьшая всасываемость кальция из кишечника в кровь.

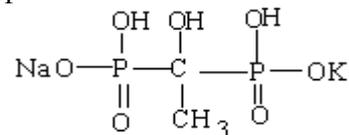
Таким образом, эффективные литогенные средства в своём составе должны иметь соединения, способные к комплексообразованию, к разрушению органической матрицы нефролита, а также обладать мочегонными свойствами.

Следует отметить, что наряду с природными веществами (например, калганом) перспективными растворителями нефролитов являются дифосфоновые кислоты:



Последние способны регулировать обмен кальция на клеточном уровне. Они обладают малой токсичностью и целенаправленным действием, что связано с их большим хемосорбционным сродством к основному неорганическому компоненту организма – гидроксиапатиту. В ряду данных кислот 1-оксиэтилендифосфоновая кислота (ОЭДФ) представляет собой синтетический аналог естественного регулятора обмена кальция – пирофосфата. Она обладает устойчивостью к химической и ферментативной деградации в условиях организма и не имеет побочных эффектов благодаря быстрому выведению через почки.

Калий-натриевая соль ОЭДФ – препарат ксидифон:



относится к группе комплексонов, обеспечивающих подавление кристаллообразования, роста и агрегации кристаллов оксалатов и фосфатов кальция в мочевыводящих путях. Он препятствует новообразованию нефролитов в почечной лоханке, мочеточнике, мочевом пузыре и облегчает прохождение камней и «песка» по мочевым путям.

Свойства ксидифона как растворителя нефролитов были изучены на мочевых камнях различной природы, например, уратах желто-кирпичного цвета с гладкой поверхностью и твёрдой консистенцией. Изучение литолиза уратных камней растворами ксидифона в моче проводили в термостате при температуре 37-37.5°C. Исходная моча имела pH 5.5. Введением ксидифона установили следующие значения pH мочи: 5.5, 6.0, 6.5 и 7.5. Измерения pH проводили с помощью универсального pH-метра марки pH-340. Мочу меняли каждые сутки. Была изучена зависимость убыли массы ( $\Delta G$ ) камня от времени ( $\tau$ ) при различных значениях pH мочи. Продолжительность эксперимента – 2 недели. Результаты исследования представлены на рис. 1.

Полученные данные показали, что механизм растворения уратных камней ксидифоном имеет такой же характер, как и при использовании цитратной терапии (блемарен) [6], т. е. чем выше pH мочи, тем быстрее идёт литолиз. Ощелачивающее действие ксидифона достигается за счет гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты. При значении pH мочи, равном 7.5, на кривой растворения наблюдается максимум. Это можно объяснить тем, что при щелочной реакции мочи начинается выпадение препарата в осадок. Таким образом, для растворения уратных конкрементов оптимальным является значение pH 6.5–7.0.

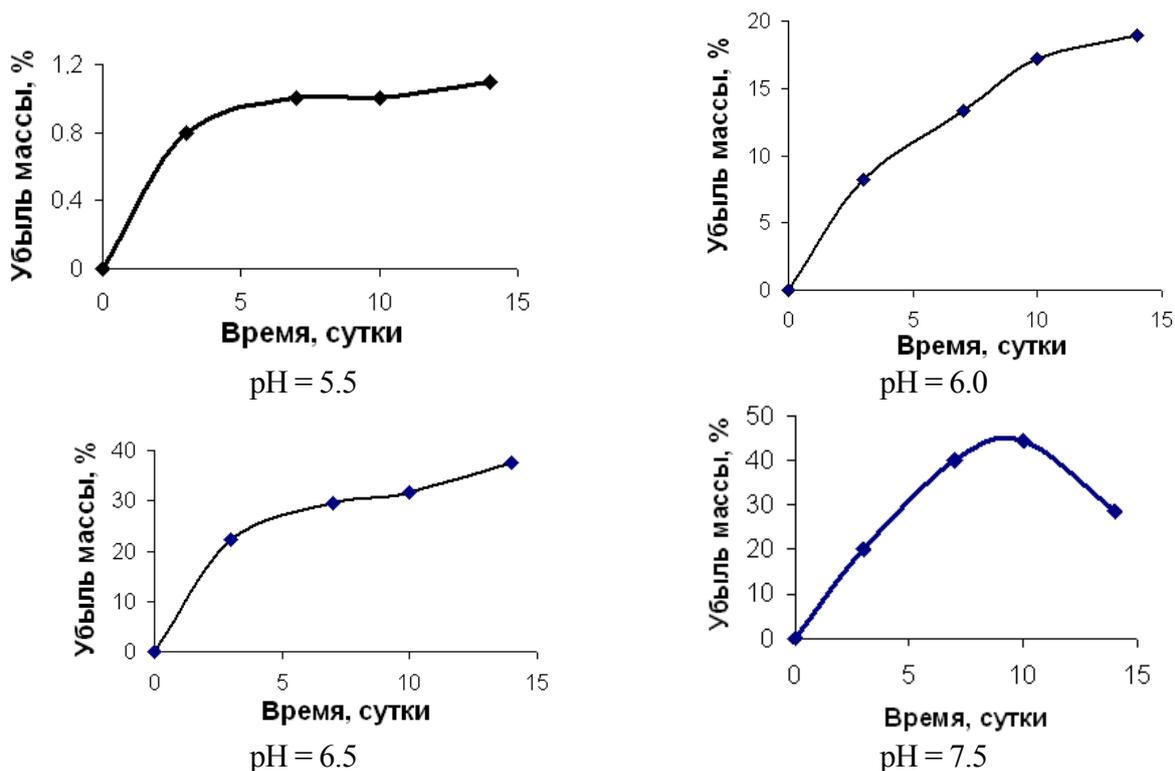


Рис. 1. Убыль массы уратных камней в зависимости от времени выдержки в присутствии ксидифона в моче при различных рН.

Изучено влияние времени воздействия растворов ксидифона на эффективность процесса растворения уратных камней. Эксперимент проводили следующим образом: в химический стакан помещали предварительно взвешенный уратный камень, заливали 50 мл мочи и добавляли 0.3 г 2% раствора ксидифона. В процессе литолиза контролировали изменение рН мочи и массу камня. Результаты представлены в табл. 1.

На основании полученных данных

можно отметить, что при литолизе уратных камней с использованием ксидифона уже в конце второй недели применения препарата идет значительное подщелачивание мочи до рН 7.3 и резкое снижение скорости литолиза. Поэтому ксидифон можно использовать не более 14 дней. Применение ксидифона более двух недель вызывает устойчивую щелочную реакцию мочи, что может вызвать появление бактерий и спровоцировать различные урологические заболевания.

Таблица 1. Литолиз уратных камней в растворе ксидифона.

Время, нед.	рН раствора	Масса камня, г	Литолиз, % от исходной массы камня
–	–	<b>0.7050</b>	–
1	5.5-6.8	<b>0.4124</b>	<b>41.5</b>
2	6.8-7.3	<b>0.3622</b>	<b>7.1</b>
3	7.3-7.5	<b>0.3215</b>	<b>5.8</b>

Изучение литолиза оксалатных камней в растворе ксидифона проводили на нефролитах, содержащих: веввелит ( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), ведделит ( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) и их смесь в соотношении 1:3, соответственно.

Изучено также влияние времени на процесс растворения камней при различных значениях рН мочи (от 5.5 до 7.5).

Установлено, что наибольшая скорость литолиза для всех конкрементов наблюдалась при рН 6.8. За две недели убыль массы составила для: веввелита – 28-32% (3 камня), ведделита – 38-39.5% (2 камня) и смеси – 34.2% (1 камень). При этом, как и в случае уратных камней, в конце второй недели применения ксидифона наблюдается значительное

подщелачивание мочи и резкое уменьшение скорости литолиза камней.

Учитывая негативную особенность ксидифона при быстром ощелачивании мочи выпадать в осадок, нами для предотвращения этого явления использована смесь растворов калгана и ксидифона. При этом ксидифон с ионами кальция образует растворимый комплекс, а калган, в котором активной составляющей является эллаговая кислота, с одной стороны, также взаимодействует с ионами кальция, а с другой стороны, нейтрализует гидроксил-ионы, образующиеся при гидролизе ксидифона, и тем самым снижает значение рН мочи.

Таким образом, регулируя концентрацию раствора калгана, можно предотвратить выпадение в осадок ксидифона при сохранении его высокой комплексообразующей способности. При

этом возможно длительное применение ксидифона без осложнений.

Было изучено влияние концентрации калгана на литолиз мочевых камней. Показано, что оптимальным является массовое соотношение калгана к ксидифону 1:2, т.е. добавка к 2% раствору ксидифона равного количества 1% спиртового раствора калгана. Введение калгана в большем количестве может вызвать запор, поскольку он в своем составе содержит 15-30% дубильных веществ, а введение калгана в меньшем количестве приводит к быстрому ощелачиванию мочи и ксидифон начинает выпадать в осадок.

Найденный оптимальный состав смеси ксидифона и калгана был использован для литолиза мочевых камней различных типов. Полученные данные приведены в табл. 2.

Таблица 2. Литолиз мочевых камней смесью ксидифона и калгана.

Мочевые камни	Изменение рН мочи в процессе литолиза			Убыль массы камня, г				Убыль массы камня, %
	1 нед.	2 нед.	3 нед.	G <sub>исх.</sub>	G <sub>1 нед.</sub>	G <sub>2 нед.</sub>	G <sub>3 нед.</sub>	
Ураты	5.5-6.5	6.5-6.9	6.9	0.8206	0.4431	0.2233	Распад	100
Веввелит	5.5-6.1	6.1-6.9	6.9-7.0	1.6382	0.8434	0.7826	0.6713	59
Ведделит	5.5-6.5	6.5-6.9	6.9	0.5724	0.4333	0.3923	0.3212	43.9
Гидроксиапатит	5.5-6.5	6.5-6.8	6.8-6.9	1.9236	0.6235	0.5284	Распад	100
Струвит	5.5-6.4	6.4-6.7	6.7-6.8	0.6328	0.5121	0.4643	0.4318	31.7

В заключение необходимо отметить, что введение в раствор ксидифона добавки калгана позволяет предотвратить резкое подщелачивание мочи и создает оптимальные условия для комплексообразования кальция с препаратами, а, следовательно, и эффективного литолиза

мочевых конкрементов всех видов.

Введение калгана позволяет контролировать рН мочи (рН 6.5-6.8) и не снижает комплексообразующей способности ксидифона. Кроме того, калган влияет на органическую составляющую камня, делая его более хрупким.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Пытель, Ю. А. Уратный нефролитиаз / Ю. А. Пытель, И. И. Золотарев. – М. : Медицина, 1995. – 176 с.
2. Исследование фазового состава почечных камней / О. С. Бондарева [и др.] – Тез. докл. XI Национальной конф. по росту кристаллов. – М. : ИК РАН, 2004. – С. 285.
3. Тиктинский, О. Л. Мочекаменная болезнь / Тиктинский О. Л., Александров В. П. – СПб : Питер, 2000. – 384 с.
4. Юрьева, Э. А. Ксидифон – кальцийрегулирующий препарат / Э. А. Юрьева, Н. В. Алексеева // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 4. – С. 45-49.
5. Бутц, М. Клиническая оценка (Clinical Opinion) BLEMAREN / М. Бутц. – 1997. – 20 с.

6. Комплексное изучение мочевых камней / Ю. Г. Аляев, С. Р. Белоусов, В. И. Букин, Г. М. Кузьмичева, Л. М. Рапопорт, В. И. Руденко, Н. Г. Чабан // Ж. неорганической химии. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 456-464.