



# Оптимизация комплексной терапии больных с крупными, множественными и коралловидными камнями после выполнения чрескожной нефролитотрипсии

Ю.Г. Аляев, Е.В. Ларцова, Л.Г. Спивак

Адрес для переписки: Екатерина Викторовна Ларцова, [ekaterina\\_larcova@inbox.ru](mailto:ekaterina_larcova@inbox.ru)

*Представлены результаты исследования, в котором оценивалась противосклеротическая эффективность препарата Лонгидаза 3000 МЕ у пациентов с обструкцией верхних мочевых путей вследствие нефролитиаза и калькулезного пиелонефрита. Была продемонстрирована противовоспалительная, антиоксидантная, хелатирующая активность препарата Лонгидаза. Ферментная терапия препаратом Лонгидаза позволила повысить клиническую эффективность лечения и поддержать функциональную работоспособность почек после избавления от обструкции высокотехнологичным методом чрескожной нефролитотрипсии.*

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, противорецидивная терапия, Лонгидаза, динамическая нефросцинтиграфия

## Введение

При крупных, множественных и коралловидных камнях в чашечно-лоханочной системе почек имеющаяся окклюзия вызывает нарушение пассажа мочи и ренальной гемодинамики, повышение внутрилоханочного давления выше фильтрационного, спазм почечных сосудов и гипоксию.

Возникают пиелоренальные рефлюксы, альтерация почечного интерстиция с вовлечением в воспалительный процесс канальцевого аппарата почки. На изменение внутрилоханочного давления наряду с обструктивными также влияют уродинамические, нервно-рефлекторные и гуморальные факторы [1].

Обструктивная нефропатия является комплексным синдромом повреждения гломерулярной гемодинамики и тубулярной функции в связи с взаимодействием различных вазоактивных факторов и цитокинов, которые активируются в ответ на обструкцию [2]. Нарушается окислительное фосфорилирование, снижается содержание аденозинтрифосфорной кислоты, повышается проницаемость клеточных мембран с выходом ферментов и последующей гибелью клеток [3].

Многочисленные исследования теорий камнеобразования показали, что риск уролитиаза увеличивается при первичном анатомо-функциональном поражении почки (почек) и инфекции мочевых путей, на фоне которых в результате различных экзо- и эндогенных факторов, сопровождающихся метаболическими нарушениями, формируются мочевые камни [4, 5].

Следствием уростаза с нарушением макро- и микроциркуляции в почке становится снижение



клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции даже при неизменной функции контрлатеральной почки. В результате выраженного нарушения канальцевой реабсорбции происходит потеря электролитов.

Нарушение микроциркуляции в почке существенно влияет и на процессы биологического окисления. В крови и моче повышается активность ферментов, участвующих в его регуляции (изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы), что указывает на морфологические изменения в клетках клубочков и канальцев. Таким образом, нарушение ренальной гемодинамики и гипоксия возникают у всех пациентов с диагнозом «мочекаменная болезнь» вне зависимости от размеров конкрементов. Даже если конкрементом поражена одна из почек, вызываемые им токсико-аллергические, аутоаллергические, иммунные и нейрогуморальные нарушения ведут к метаболическим изменениям во всем организме.

Малосимптомное течение воспалительного процесса в паренхиме почек при хроническом калькулезном пиелонефрите затрудняет его своевременную диагностику и осложняет проведение лечебных мероприятий. При длительно прогрессирующем течении хронического пиелонефрита и неадекватном лечении возможны быстрый рецидив камнеобразования и прогрессирующее снижение функции почки.

До настоящего времени не достигнуто согласия по поводу того, нужна ли (и какая) антибиотикопрофилактика до дистанционной литотрипсии, чрескожной нефролитотрипсии, контактной уретеролитотрипсии и какой она должна быть в послеоперационном периоде [6]. В некоторых исследованиях российских клиницистов показана эффективность комплексного подхода в лечении и послеоперационной реабилитации больных мочекаменной болезнью, перенесших чрескожную нефролитотрипсию

[7]. Постоянное пополнение фармакологической базы новыми эффективными препаратами дает возможность совершенствовать уже разработанные схемы метафилактического лечения разных видов нефролитиаза за счет улучшения функции почек, нормализации факторов риска нефролитиаза, вымывания и растворения микролитов, что в итоге снижает частоту рецидивного камнеобразования [8].

В настоящее время в клинической практике применяется препарат Лонгидаза (НПО «Петровакс Фарм», Россия), являющийся конъюгатом гиалуронидазы. Препарат способен подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза, то есть корригировать сложный комплекс ауторегуляторных реакций соединительной ткани. Лонгидаза обладает гиалуронидазной (ферментативной протеолитической) пролонгированной активностью, оказывает хелатирующее, антиоксидантное, иммуномодулирующее и умеренно выраженное противовоспалительное действие. Пролонгирование действия достигается ковалентным связыванием фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем (активированным производным N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина, аналогом Полиоксидония), обладающим собственной фармакологической активностью. Лонгидаза проявляет противofiброзные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа), повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции.

Выраженные противofiброзные свойства Лонгидазы обеспечиваются конъюгацией гиалуронидазы с носителем, что значительно увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим

воздействиям и действию ингибиторов. Ферментативная активность Лонгидазы сохраняется при нагревании до 37 °С в течение 20 суток, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение 24 часов. В препарате Лонгидаза обеспечивается одновременное локальное присутствие протеолитического фермента гиалуронидазы и носителя, способного связывать освобождающиеся при гидролизе компонентов матрикса ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др.). Благодаря указанным свойствам Лонгидаза обладает способностью не только деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, но и подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани.

Биохимическими, иммунологическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что Лонгидаза не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза. Лонгидаза не оказывает мутагенное, эмбриотоксическое, тератогенное и канцерогенное действие.

### Цель

Улучшить результаты лечения и профилактики рецидива камнеобразования после высокотехнологичных оперативных пособий. Оценить противосклеротическую эффективность препарата Лонгидаза 3000 МЕ у пациентов с обструкцией верхних мочевых путей вследствие нефролитиаза и калькулезного пиелонефрита.

### Материал и методы

В исследование включены 70 пациентов (42 женщины, 28 мужчин) в возрасте от 25 до 63 лет, страдающих мочекаменной болезнью. Пациенты находились на стационарном лечении в Научно-



исследовательском институте уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2011–2014 гг. Всем пациентам с целью избавления от камней выполняли чрескожную нефролитотрипсию. У всех пациентов диагноз мочекаменной болезни был подтвержден данными ультразвукографических, рентгенологических и клинико-лабораторных методов исследования с обязательным исследованием функциональной работоспособности почек методом динамической нефросцинтиграфии. По данным ультразвукографии и компьютерной томографии почек оценивались размер и плотность камня, уточнялось наличие дополнительных анэхогенных образований, гидрокаликоза и пиелоектазии.

В исследование не включались пациенты с сопутствующими онкологическими заболеваниями и пациенты с одной почкой.

У всех больных в плановом порядке до операции наряду с биохимическим исследованием обмена веществ, физикальным и инструментальным обследованием проводили бактериологическое исследование средней порции утренней мочи и динамическую нефросцинтиграфию.

Рецидивирующий характер мочекаменная болезнь носила у 28 (40%) пациентов. В 19 (27,14%) наблюдениях имела место двусторонняя локализация камней.

Присутствие белка и лейкоцитов в общем анализе мочи, гидрокаликоз и пиелоектазия по данным лучевых методов исследования

позволяли констатировать у всех пациентов хронический калькулезный пиелонефрит.

В анамнезе атаки пиелонефрита два-три раза в год имели 23 (32,85%) больных. Из сопутствующих заболеваний у восьми (11,4%) пациентов был выявлен сахарный диабет. Длительность мочекаменной болезни в среднем составила 8,32 года, в группе пациентов с первичными камнями – 7,4 года, рецидивными – 15,9 года. По данным компьютерной томографии почек средний размер камней составил 19,45 (3,6–57,8) мм, плотность – 898,9 (398–1540) НУ. По данным динамической нефросцинтиграфии до операции накопительно-выделительная функция почек у всех пациентов была сохранна. Нарушения уродинамики обеих почек были более выражены со стороны нахождения конкрементов. Средний перфузионный показатель, который в норме должен быть не ниже 96%, до операции у пациентов общей выборки не превышал 54%. Наличие хронического калькулезного пиелонефрита подтверждалось клиническими симптомами, а также бактериурией и лейкоцитурией в анализе мочи, положительными результатами бактериологического исследования образцов утренней порции мочи, повышением уровня креатинина в сыворотке крови.

После выписки из стационара все пациенты находились под диспансерным наблюдением врача-уролога, проходили комплекс реабилитационных мероприятий, включающий противовоспалительную, антибактериальную,

противорецидивную терапию с обязательным клинико-лабораторным, бактериологическим обследованием.

Пациенты были разделены на две группы по 35 человек в каждой. Первую (основную) группу пациентов составили 13 (39%) мужчин, 22 (61%) женщины, вторую (контрольную) – 11 (31,4%) мужчин, 24 (68,6%) женщины.

В основной группе пациентам через несколько недель после избавления от камней путем малоинвазивного высокотехнологичного вмешательства в течение пяти недель проводилась нефропротективная, ангиопротективная и ферментная терапия. Для ферментной терапии использовался препарат Лонгидаза 3000 МЕ один раз в три дня, курс десять инъекций. Группа контроля подобное лечение не получала. Критериями оценки проводимого лечения являлись данные ультразвукографии почек, контрольной динамической нефросцинтиграфии и результаты лабораторных исследований, выполняемых через три-четыре месяца после операции.

### Результаты и обсуждение

На фоне проведенного комплекса лечебных мероприятий у всех пациентов через три месяца достоверно было отмечено улучшение лабораторных параметров клинических и биохимических показателей крови и мочи. Признаки латентной фазы хронического пиелонефрита при инструментальном и лабораторном обследовании выявлены у трех (8,6%) пациентов основной группы

Таблица. Показатели функциональной работоспособности почек

Показатель динамической нефросцинтиграфии	Основная группа*	Группа контроля**
Средние показатели перфузии исходно/через шесть месяцев, %	54/89	58/74
Признаки латентной фазы хронического пиелонефрита через три месяца, выявленные при инструментальном и лабораторном обследовании, n (%)	3 (8,6)	11 (31,4)
Повторное камнеобразование через шесть месяцев, n (%)	4 (11,4)	8 (22,8)

\* Исходно обследованы 35 пациентов, повторно обследованы 33 пациента.

\*\* Исходно обследованы 35 пациентов, повторно обследованы 34 пациента.

# Лонгидаза®

**В УРОЛОГИИ**

**РЕАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ**

## В ПРОФИЛАКТИКЕ

- ✓ Образования рубцов и стриктур после оперативных вмешательств на уретре, мочевом пузыре, мочеточниках

## В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

- ✓ Хронического простатита
- ✓ Интерстициального цистита
- ✓ Стриктур уретры и мочеточников
- ✓ Начальной стадии доброкачественной гиперплазии предстательной железы
- ✓ Болезни Пейрони



ЛСП – 002940/07 от 01.10.2007 г

ЛС – 000764 от 07.05.2010 г

- ✓ **Подавляет острую фазу воспаления**
- ✓ **Предотвращает реактивный рост соединительной ткани**
- ✓ **Вызывает обратное развитие фиброза**
- ✓ **Увеличивает биодоступность лекарственных и диагностических препаратов**

**+7 (495) 410-66-34**  
Телефон горячей линии

123022, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22  
Телефон/факс: +7 (495) 730-75-45/60  
[www.petrovax.ru](http://www.petrovax.ru)  
[www.longidaza.ru](http://www.longidaza.ru)

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



и у 11 (31,4%) пациентов группы контроля. По результатам динамической нефросцинтиграфии до избавления от обструкции камнями методом чрескожной нефролитотрипсии средний показатель перфузии в первой группе составлял 54%, во второй – 58%. Результаты проведенной динамической нефросцинтиграфии через четыре – шесть месяцев после операции свидетельствовали об улучшении функциональной работоспособности почек. Средний перфузионный показатель у пациентов общей выборки составлял 82%, при этом в основной группе – 89%, а контрольной группе – 74%. Повторное камнеобразование через шесть месяцев на основании данных ультрасонографии диагностировано у четырех (11,4%) пациентов основной группы и у восьми (22,8%) пациентов группы контроля (таблица).

Таким образом, через шесть месяцев у пациентов основной группы по результатам динамической нефросцинтиграфии показатель перфузии увеличился на 35%, а в группе контроля – только на 16%. Признаки хронического пиелонефрита при динамическом контроле у пациентов основной группы выявлялись на 22,8% реже, чем в группе контроля. Нами также была отмечена значимая разница в наступлении рецидива – в группе контроля повторное мочекаменное образование наблюдалось в два раза чаще, чем в основной группе.

### Заключение

Способность Лонгидазы повышать биодоступность лекарственных препаратов, пролонгировать действие гиалуронидазы, а также подавлять воспалительные реакции, стимулирующие развитие фиброзного процесса, позволя-

ет рекомендовать препарат для профилактики и ранней коррекции рубцово-склеротических осложнений в паренхиме почек. Применение препарата Лонгидаза уменьшает риск камнеобразования и частоту госпитализации по причине связанных с мочекаменной болезнью осложнений. Проведенное исследование продемонстрировало противовоспалительную, антиоксидантную, хелатирующую активность препарата Лонгидаза в отношении профилактики риска рецидивного камнеобразования и калькулезного пиелонефрита. Ферментная терапия препаратом Лонгидаза позволяла повысить клиническую эффективность и поддержать функциональную работоспособность почек после избавления от обструкции высокотехнологичным методом чрескожной нефролитотрипсии. ☺

### Литература

1. Мудрая И.С., Курпатовский В.И. Нарушения уродинамики и сократительной функции верхних мочевыводящих путей при урологических заболеваниях и методы их диагностики // Урология. 2003. № 3. С. 66–71.
2. Wen J.G., Frøkiaer J., Jørgensen T.M., Djurhuus J.C. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research // Urol. Res. 1999. Vol. 27. № 1. P. 29–39.
3. Docherty N.G., O'Sullivan O.E., Healy D.A. et al. Evidence that inhibition of tubular cell apoptosis protects against renal damage and development of fibrosis following ureteric obstruction // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006. Vol. 290. № 1. P. F4–F13.
4. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. Jr. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // Kidney Int. 2004. Vol. 65. № 2. P. 386–392.
5. Rahman N.U., Meng M.V., Stoller M.L. Infections and urinary stone disease // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 12. P. 975–981.
6. McLean R.J., Nickel J.C., Beveridge T.J., Costerton J.W. Observations of the ultrastructure of infected kidney stones // J. Med. Microbiol. 1989. Vol. 29. № 1. P. 1–7.
7. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Кирюхина Т.А., Зайцева И.В. Реабилитация больных мочекаменной болезнью после малоинвазивных операций на почках // Урология. 2013. № 4. С. 19–23.
8. Колпаков И.С. Консервативное лечение мочекаменной болезни. Пособие для врачей. М.: МИА, 2009.

### Optimization of a Combination Therapy of Patients with Large, Multiple and Coral Calculi after Percutaneous Nephrolithotripsy

Yu.G. Alyayev, Ye.V. Lartsova, L.G. Spivak

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yekaterina Viktorovna Lartsova, ekaterina\_lartsova@inbox.ru

Here we present the results of the study assessing anti-sclerotic efficacy of Longidaza 3000 IU in patients with obstruction of the upper urinary tract due to nephrolithiasis with calculous pyelonephritis. Anti-inflammatory, antioxidant, and chelating activity of Longidaza were demonstrated during the study. Enzyme therapy with Longidaza allowed to improve clinical efficacy of the provided treatment and maintain functional capacity of kidneys after removing obstruction by high-technology percutaneous nephrolithotripsy.

**Key words:** nephrolithiasis, chronic pyelonephritis, anti-relapse therapy, Longidaza, dynamic nephroscintigraphy