

## ПОКАЗАТЕЛИ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ ФЕРМЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ КОНКРЕМЕНТОВ

Щетинин К.В., Тарасенко В.С., Чернов А.Н., Копылов Ю.Н., Белова М.А.

*ГОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: k.shchetinin@gmail.com*

Мочекаменная болезнь – актуальная медицинская и социальная проблема ввиду преимущественного поражения лиц трудоспособного возраста и рецидивирующего характера течения. Одним из наиболее точных методов определения степени повреждения почек, в том числе и при мочекаменной болезни, является определение мочевого экскреции почечных ферментов. Повреждение клубочков и канальцев почек может приводить к увеличению проницаемости клеточных мембран и к разрушению клеток, что в свою очередь приводит к экскреции ферментов из клеток почек в мочу. К таким ферментам относятся нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза и аланинаминопептидаза. В почках человека нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза строго локализована в эпителиальных клетках извитых (проксимальных) канальцев и в петле Генле и отсутствует в клубочках и во всех других тканях почки, поэтому определение активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в моче человека может иметь существенное диагностическое значение для выявления поражения почек, в частности повреждения извитых канальцев. Аланинаминопептидаза участвует в непосредственном формировании матрицы камня. Изменение ее содержания в моче отражает процесс формирования или разрушения матрицы камня, так как повышение уровня пептидгидролаз приводит к лизису белковых компонентов мочи, являющихся ингибиторами кристаллообразования, и способствует процессу камнеобразования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, ферментурия.

## THE URINARY EXCRETION OF RENAL ORIGIN ENZYMES IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS AFTER SURGICAL CONCREMENTS REMOVAL

Shchetinin K.V., Tarasenko V.S., Chernov A.N., Kopylov Yu.N., Belova M.A.

*Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: k.shchetinin@gmail.com*

Kidney stone disease is an actual medical and social problem. It often lesions people of working age, and have a recurrent nature of the flow. One of the most accurate methods of determining the degree of kidney damage, including urolithiasis, is to determine the urinary excretion of renal enzymes. Damage to the glomerulus and renal tubules may result in increased permeability of cell membranes and to destroy cells, which in turn results in the excretion of the enzymes from the cells of kidneys in the urine. These enzymes are neutral  $\alpha$ -glucosidase and Alanine aminopeptidase. The human neutral  $\alpha$ -glucosidase is strictly localized to the epithelial cells of the proximal tubular of the kidney, and in the loop of Henle. There is no this enzyme in the glomeruli and in all other tissues. It's lead to determining the activity of neutral  $\alpha$ -glucosidase activity in human urine may have significant diagnostic value for detection of lesions kidney damage in particular convoluted tubules. Alanine aminopeptidase participates directly in the formation matrix of the kidney stones. The change of it's concentration in the urine reflects the process of formation or destruction of stone matrix that can contribute to the process of stone formation.

Keywords: urolithiasis, enzyme.

Мочекаменная болезнь является актуальной медицинской и социальной проблемой, ввиду преимущественного поражения лиц трудоспособного возраста и рецидивирующего характера течения [3]. Не вызывает сомнения важная роль лабораторной диагностики уролитиаза как для лечения, так и для проведения метафилактики. Среди методов определения степени повреждения почек, в том числе и при мочекаменной болезни, наиболее точным является определение мочевого экскреции почечных ферментов [3, 7, 10]. Повреждение клубочков и канальцев почек может приводить как к увеличению

проницаемости клеточных мембран, так и к разрушению клеток, что в свою очередь приводит к экскреции ферментов из клеток почек в мочу [8]. Наибольший интерес для выявления поражения почек представляют ферменты, имеющие исключительно почечное происхождение. К таким ферментам, в частности, относится нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза (КФ 3.2.1.20), которая была обнаружена в моче человека. Поскольку активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в сыворотке крови человека крайне низка, предполагается, что присутствующая в моче нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза попадает в нее из почек и может использоваться в качестве маркера при диагностике поражения почек [1, 4].

В почках человека нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза строго локализована в эпителиальных клетках извитых (проксимальных) канальцев и в петле Генле и отсутствует в клубочках и во всех других тканях почки [6]. Поэтому определение активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в моче человека может иметь существенное диагностическое значение для выявления поражения почек, в частности повреждения извитых канальцев.

Значение нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы как маркера повреждения почек было показано в исследовании Лукомской И. С. и др. (1984), где при обследовании 280 больных с различными заболеваниями почек (хроническим гломерулонефритом, пиелонефритом, амилоидозом, и др.) было показано наличие прямой зависимости между активностью нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в моче и степенью поражения почек у больных [1].

Фермент аланинаминопептидаза (ААП) или цитозольная минопептидаза относится к классу пептидогидролаз или протеаз. Речь идет, прежде всего, об изоэнзимной форме фермента ААП-3, содержащейся в почечной ткани. Наряду с важной ролью в протеолитических процессах фермент аланинаминопептидаза участвует в непосредственном формировании матрицы камня. Изменение ее содержания в моче отражает процесс формирования или разрушения матрицы камня, так как повышение уровня пептидгидролаз приводит к лизису белковых компонентов мочи, являющихся ингибиторами кристаллообразования, и способствует процессу камнеобразования [2, 9].

**Цель исследования** – определить характер и степень повреждения канальцевого аппарата почек по уровню мочевого экскреции ферментов почечного происхождения у больных мочекаменной болезнью в группах консервативного лечения, а также – у пациентов, пролеченных оперативно.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились пациенты урологического отделения Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница № 1» города Оренбурга, поступившие с диагнозом «Мочекаменная болезнь» (120), а также – клинически здоровые люди – группа сравнения (30). Общее число исследуемых лиц составило 150 человек. Среди группы пациентов с мочекаменной болезнью были выделены

две подгруппы – в первую (30 человек) вошли пациенты, которым проводилась консервативная терапия, направленная на самостоятельное отхождение конкрементов, пациентам же второй группы (90) – выполнялись оперативные пособия, направленные на удаление конкрементов – уретеролитотомия и пиелолитотомия по стандартным методикам, учитывая наличие медицинских показаний.

Степень повреждения канальцевого аппарата почек оценивали по определению активности ферментов нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и ААП в моче. Исследование проводили при поступлении пациентов в стационар, перед выпиской и через 3 месяца.

Оценка уровня статистической значимости различий между группами по анализируемым факторам была проведена с использованием U критерия Манна – Уитни. Статистическая обработка была выполнена при помощи программы Statistica 10.

## Полученные результаты и обсуждение

### Нейтральная альфа-глюкозидаза

Как у здоровых, так и у больных распределение активности данного фермента было близко к нормальному (Рисунок 1). У здоровых лиц активность фермента находилась в пределах от 7,5 до 21,1 мкмоль/час. Средний уровень составил  $14,0 \pm 4,2$  мкмоль/час. У больных МКБ лимит составил 6,3 и 36,2 мкмоль/час; средний уровень –  $18,9 \pm 7,1$  мкмоль/час. Дисперсии у здоровых и больных значимо отличались ( $p=0,003$ ). Вариабельность значений у больных была значительно более высокой. Различия по альфа-глюкозидазе между здоровыми и больными статистически значимы (Рисунок 2).

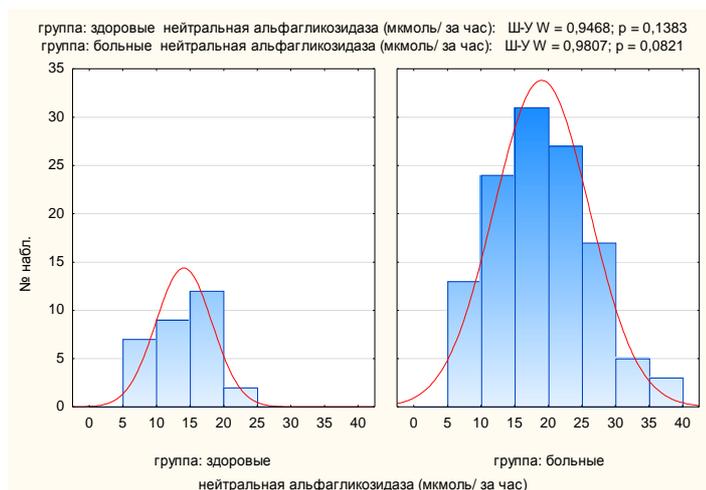


Рис.1. Распределение значений нейтральной альфа-глюкозидазы у исследуемых

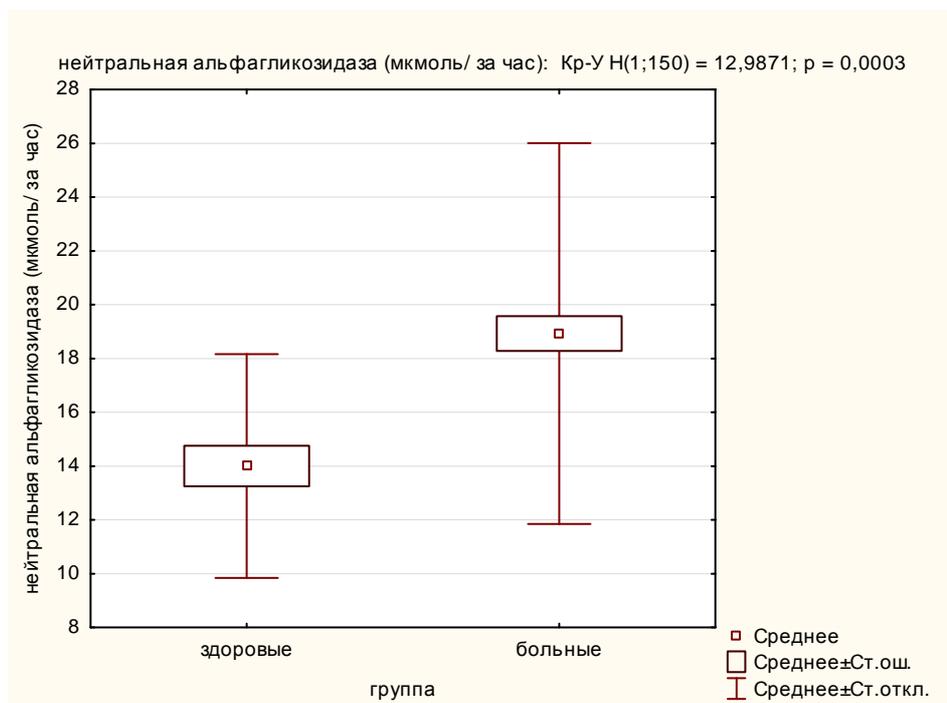


Рис. 2. Диаграмма размаха значений нейтральной альфа-гликозидазы у исследуемых

В таблице 1 представлена динамика активности фермента нейтральной альфа-гликозидазы у пациентов, страдающих мочекаменной болезнью в зависимости проведенного лечения – оперативного удаления конкремента или консервативного лечения, направленного на самостоятельное отхождение камня.

Таблица 1

Динамика значений активности нейтральной альфа-гликозидазы у больных МКБ в зависимости от типа проведенного лечения

Лечение	При поступлении	При выписке	Через 3 месяца после лечения	Уровень статистической значимости различий значений в динамике (p)
	M±σ	M±σ	M±σ	
Консервативное (n=30)	18,6±1,3	20,5±1,8	18,3±1,2	0,849
Оперативное (n=90)	19,0±0,7	17,5±0,7	17,7±0,7	<0,001

В группе больных с консервативным лечением значения активности нейтральной альфа-гликозидазы статистически значимо не изменились от исходного уровня. Обращает на себя внимание повышение активности данного фермента у пациентов с консервативным

лечением при выписке из стационара. В группе с оперативным лечением определяется статистически значимая тенденция снижения активности фермента к моменту выписки и сохранению в дальнейшем к 3 месяцам достигнутого уровня. Наглядно тенденции представлены на рисунках 3 и 4.

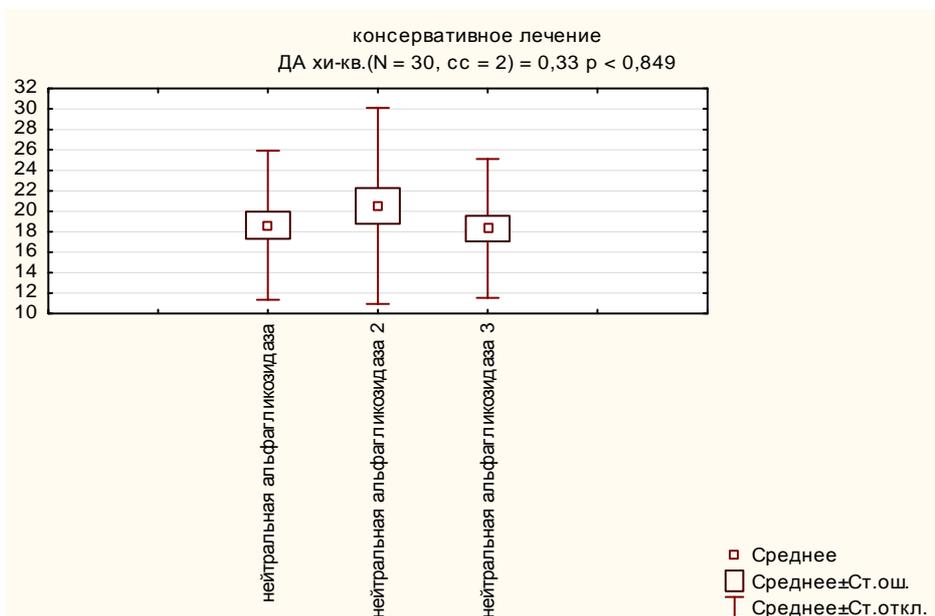


Рис. 3. Динамика активности нейтральной альфа-гликозидазы у больных МКБ при консервативном лечении

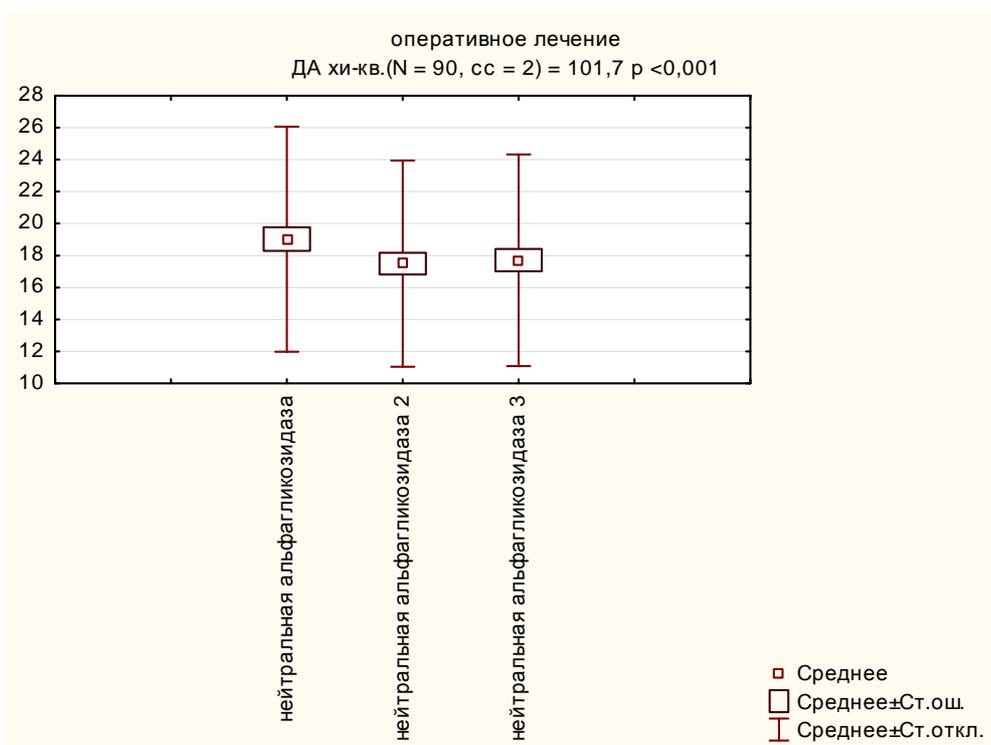


Рис. 4. Динамика активности нейтральной альфа-гликозидазы у больных МКБ при оперативном лечении

**L-аланинаминопептидаза**

Исследование активности другого фермента мочи – L-аланинаминопептидазы показало, что в группе больных с консервативным лечением показатели активности данного фермента статистически значимо не изменились от исходного уровня. Аналогично с активностью нейтральной альфа-гликозидазы имеет место повышение активности L-аланинаминопептидазы у пациентов группы консервативного лечения при выписке из стационара. Схожая с уровнем активности нейтральной альфа-гликозидазы, в группе оперативно пролеченных пациентов определяется статистически значимая тенденция снижения активности фермента к моменту выписки и сохранению в дальнейшем к 3 месяцам достигнутого уровня (таблица 2).

Таблица 2

Динамика значений активности L-аланинаминопептидазы у больных МКБ в зависимости от типа проведенного лечения

Лечение	При поступлении	При выписке	Через 3 месяца после лечения	Уровень статистической значимости различий значений в динамике (p)
	Me (Q25 – Q75)	Me (Q25 – Q75)	Me (Q25 – Q75)	
Консервативное (n=30)	15 (11-25)	17 (14-31)	14 (11-25)	0,412
Оперативное (n=90)	17 (8-25)	15 (7-23)	15 (7-24)	<0,001

### Обсуждение

По результатам проведенных исследований установлено, что у пациентов с мочекаменной болезнью уровень мочевой экскреции ферментов более выражен, по сравнению с клинически здоровыми лицами. Данный факт позволяет предположить, что наличие мочекаменной болезни у пациента, а особенно – обструкции мочевыводящих путей в период почечной колики – мощный повреждающий фактор для канальцевого аппарата почек. Нами получены данные, указывающие на повышение активности внутриклеточных ферментов – нейтральной альфа-гликозидазы и L-аланинаминопептидазы, локализованных в клетках канальцевого эпителия в моче пациентов, страдающих мочекаменной болезнью.

Устранение фактора обструкции мочевыводящих путей оперативным путем приводит к достоверному снижению активности нейтральной альфа-гликозидазы и L-аланинаминопептидазы от момента поступления в стационар к контрольной точке через 3

месяца. Вероятнее всего, данный факт обусловлен устранением обструкции мочевыводящих путей – одномоментным и полным удалением конкрементов.

### Список литературы

- 1 Лукомская И.С., Лавренова Т.П., Томилина Н.А. и др. // Вопр. мед. химии. – 1984. – Т. 30, № 4. – С. 74–78.
- 2 Тиктинский О.Л., Тимофеева С.А., Зарембский Р.А. О возможной роли альдолаз в патогенезе нефролитиаза // Урол. и нефрол. – 1985. – № 5. – С.23-26.
- 3 Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб., 2000. – 379 с.
- 4 Aihadeff I. A., Pollack B. C., Hopfer R. L. et al. // *Pediat. Res.* – 1985. – Vol. 19, no. 2. – pp. 171–174.
- 5 Boeve E.R., Cao L.C., Verkoelen C.F. et al. Glycosaminoglycans and other sulfated polysaccharides in calculogenesis of urinary stones // *World J.Urol.* – 1994. – Vol.12. – pp.43-48.
- 6 Nishinaka H., Minamiura N., Matoba K. et al. // *J. histochem. (Jena).* – 1982. – Vol. 30, no. 11. – pp. 1186–1189.
- 7 Romina Paula Bulacio, Naohiko Anzai, Motoshi Ouchi, and Adriana Mónica Torres Organic Anion Transporter 5 (Oat5) Urinary Excretion Is a Specific Biomarker of Kidney Injury: Evaluation of Urinary Excretion of Exosomal Oat5 after N-Acetylcysteine Prevention of Cisplatin Induced Nephrotoxicity // *Chem. Res. Toxicol.* – 2015. – No. 28 (8). – С. 1595–1602.
- 8 Severini G., Aliberti L. M., Di Girolamo M. // *Clin. Chem.* – 1988. – Vol. 34, no. 12. – P. 2430–2432.
- 9 Sidhu H., Hoppe B., Hesse A. et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria // *Lancet* 1998. – Vol. 352. – pp.1026-1029.
- 10 Tataranni G., Farinelli R., Zavagli G., Logallo G., Farinelli A. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: The value of enzymuria and microproteinuria // *The Journal of Urology.* – 1987. – № 138(1). – С. 24-7.