КАЛЦИУРИЯ И НЕФРОЛИТИАЗА

Св. Разбойников, Хр. Христозов, Д. Ненов

Нефролитиазата със своята многолика клинична картина, с все още неизяснена етиопатогенеза, богати възможности за усложнения върху бъбреците и редица други системи от организма винаги е представлявала и продължава да представлява интерес за медицински дирения. Подчертан интерес и трудности тя създава по отношение разгадаването на нейната етиопатогенеза. Десетки години наред са се правили проучвания, всяко едно от които с еднаква настойчивост и ревност сочи първостепенната значимост на един или друг етиологичен фактор като главен виновник за появата на заболяването (2, 8, 11, 22). Не по-малко са хипотезите и теориите, чрез които с горещ ентусиазъм се градят схеми и правила, по чийто път се идва до формиране на заболяването (10, 25).

Независимо от множеството съществуващи схващания относно етиопатогенезата на бъбречнокаменната болест, някои от които се изключват взаимно, в последните години повечето автори се съгласиха, че кардиналните етиопатогенетични фактори за появата на заболяването са следните: измененията в концентрацията, състава и качеството на засегнати пикочни колоиди; смущения в отделянето на кристалоиди с урината — специално Са и Mg; промени в киселинността на първичната и окончателната урина (9, 13, 14, 17, 25, 30).

Възприето е от повечето автори становището, че смутеното изключване на Са в смисъл на хиперкалциурия, независимо поради каква причина тя е постъпила, играе решаваща роля в генезата на заболяването при един голям процент от болните. Повишеното излъчване на калций с урината увеличава възможностите за формиране на калкулоза както поради седиментацията на калциеви соли в големите пикочни пътища, така и поради отлагането им в участъците от бъбречния паренхим, близки до легенчевите чашки (12, 15, 16, 19, 22, 23, 27, 28, 29).

Данни от официални статистически проучвания относно честотата на бъбречнокаменната болест всред населението на гр. Варна няма. От първичната документация на здравните заведения тук и от лични впечатления от лекарските среди е известно, че бъбречнокаменната болест в различните нейни форми е доста често и типично заболяване за населението на гр. Варна. Много често заболяването протича с формиране на големи отливъчни камъни в пикочното легенче, имащи плътността и твърдостта на калциеви камъни. От още непубликувани проучвания на нашата клиника личи, че и пиелонефритите с нефролитиазна етиология са значително по-чести от другите паренхимни бъбречни заболявания.

Повторното образуване на пикочни камъни след оперативно отстраняване на такива не е никак рядко явление — имаме под наблюдение вече четири такива болни.

Ако сега се обърнем към факторите на външната среда, играещи роля в етиопатогенезата на бъбречнокаменната болест, въздействуващи с еднаква сила върху гражданите на Варна, погледът ни неминуемо ще се спре върху богатото съдържание на калциеви соли в питейната вода на града.

По данни на Хигиенно-епидемиологичния институт — Варна питейната вода тук по своята твърдост, обуславяща се от съдържащите се в нея калциеви и магнезиеви соли, се нарежда в категорията на „много твърдите" води. Питейната вода на Варна има твърдост над 20 „немски" градуса (един „немски" градус отговаря на съдържанието от калциеви и магнезиеви соли, приравнени към такова от калциев окис, което ще бъде по 10 мг за 1 л вода).

Варна получава вода за питейни нужди от два водоизточника — Девненски и Батовски, в съотношение на количествата 5:1. Девненската вода има съдържание на чист калций 7,35 мг%, а Батовската — 11 мг%.

Повдига се въпросът, дали има етиологично значение богатото съдържание на калций във водата за появата на заболяването нефролитиаза в гр. Варна? А оттук произлиза и нашата задача — да проследим какъв дял в етиологията на заболяването от нефролитиаза в гр. Варна има богатият подвоз на калциеви соли в организма чрез питейната вода и какви са пътищата, по които този фактор се намесва в патогенезата на заболяването.

Изследванията си проведохме в рамките на острия клиничен опит върху болни, били на лечение в клиниката през 1964, 1965 и 1966 г. Изследвани бяха 40 болни, разделени на две групи: I група — от 15 болни, при които заболяването не беше усложнено с възпалителен процес в пикочните пътища и бъбреците; и II група — 25 с наличие на усложнението пиелонефрит. При 34 от болните диагнозата нефролитиаза е доказана с рентгенови изследвания, при операция по повод калкулозата или чрез анамнестични данни за отделен камък при уриниране; при 6 от болните диагнозата е поставена въз основа на типични клинични признаци, без да е доказана по един от горните начини.

За контроли бяха изследвани 22 болни от клиниката със заболяване, неводещо до смущение в калциево-фосфорния обмен — това бяха болни предимно с функционални заболявания на нервната система, хипертонична болест в I стадий и др.

На първо място проследихме калцемията и калциурията у изследваните болни при обикновен режим на доставен калций.

На второ място с цел да установим въвлечена ли е паращитовидната жлеза в компенсирането на по-богатия подвоз на калций проведохме изпитване на нейното функционално състояние по модифициран тест на Howard (3, 4, 18, 20, 21, 30) — след натоварване на организма по венозен път с калций идва ли се до потискане функцията на паращитовидните жлези, отчетени по нивото на Са и Р в серума и урината. При жлези с нормална функция това се постига, при първичен или вторичен хиперпаратиреоидизъм до този феномен не се достига. Обременяването с калций правехме по венозен път със 176 мг Са, съдържащ се в две ампули калциев гликонат 10%, 10 мл в продължение на 1—2 минути. Изследването на серумите за Са и Р правехме след 3-ия час, а калциурията и фосфатурията — за 24 часа след това.

За да установим по-пълно паращитовидната активност, паралелно с Са и Р изследвахме и алкалната фосфатаза.

За да се защитим от грешки при проследяване на калциевия обмен, произтичащи от различно ниво на серумните белтъци, при всички болни бяха паралелно изследвани и общите белтъци в серума.

Нивото на йонизирания калций в серума, отчетено по йонограмата на McLean и Hastings, ни послужи само като изходна позиция.

Изследванията си проведохме, след като болните бяха оставени на 3-дневна диета, лишена от богато съдържащи калций продукти — мляко, млечни произведения, калцирана халва; съдовете за събиране на урината не бяха от порцелан, а от пластмаса, добре почистени от котлен камък. Серумния и уринния калций изследвахме по Вичев и Каракашов (5). Фосфора изследвахме фотометрично по Denigès (5). Алкалната фосфатаза изследвахме по Bodanscky (5). Общия белтък изследвахме по диуретовия метод на Kingsley (1).

Резултати

От проведените изследвания на групата болни, служещи за контрола, личи, че стойностите на всички следени показатели са в границата на нормата (1, 5, 6) — вж. табл. 1. Тази група изследвани, подложени на теста на Howard — обременяване с Са, показаха промени в стойностите на горните величини, отговарящи на очакванията — при нормално функциониращи паращитовидни жлези действието на жлезата се потиска, фосфорът в серума се покачва, отделеният с урината фосфор намалява, алкалната фосфатаза не променя своята активност поради краткотрайния хипопаратиреоидизъм. Калциурията се понижава с толкова мг, с колкото сме натоварили допълнително организма. След III час от вкарването на Са нивото му в серума е вече нормално (вж. табл. 1).

Таблица 1

	Величина	Са в серума	Р в серума	Алкал. фосфатаза	Общ белтък	Йониз. Са	Са в урината	Р в урината		Са в серума	Р в серума	Алкал. фосфатаза	Са в урината	Р в урината
Преди натоварване	M	10,09	4,47	2,67	6,99	4,45	186	2,91	След натоварване	9,8	5,91	2,84	322	1,05
	σ	0,33	0,22	0,55	0,33	0,7	16,0	0,95		0,26	0,33	0,75	18,50	0,26
	m	0,07	0,04	0,11	0,07	0,03	3,0	0,20		0,05	0,07	0,15	3,90	0,05

M — средна аритметична величина
σ — стандарт
m — ср. грешка на ср. аритметична величина

За групата болни с неусложнена нефролитиаза намерихме отнасяне на горните величини, подобни както при контролните. Минималните отклонения в някои от показателите са статистически недостоверни без изключение. И тук се наблюдава настъпване на хипопаратиреоидизъм след

обременяване с калций, проследен по нивото на Р в серума и урината. Калциурията и тук се е покачила с толкова, с колкото сме обременили допълнително изследвания — в границите на допустимата средна грешка (вж. табл. 2).

Таблица 2

	Величина	Са в серума	Р в серума	Алкал. фосфатаза	Общ белтък	Йонизиран Са	Са в урината	Р в урината		Са в серума	Р в серума	Алк. фосфатаза	Са в урината	Р в урината
Преди натоварване	M	10,08	4,72	2,59	6,92	4,49	193	2,81	След натоварване	10,04	5,35	2,51	367	0,98
	σ	0,25	0,71	0,28	0,14	0,75	17,80	0,40		0,17	0,92	0,28	12,60	0,22
	m	0,07	0,19	0,08	0,03	0,03	4,77	0,10		0,04	0,24	0,07	3,35	0,05

Съществени изменения в горните величини намираме при групата на болните от нефролитиаза, усложнена с пиелонефрит. Още преди обременяването — при обичаен внос на калциеви соли при тези болни, намираме повишаване на калциурията и фосфатурията. Тези различия са статистически достоверни, защото

$$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} > 2.$$

Снижението на нивото на серумните белтъци не е статистически достоверно.

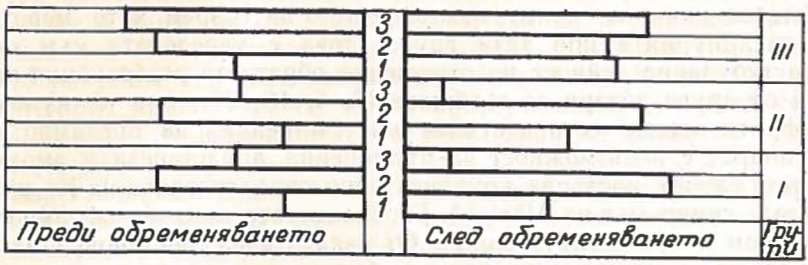
Наблюдаваме интересни раздвижвания в следните величини при обременяването с Са. Тук не постъпват обичайните покачвания на серумния фосфор и снижение на уринния фосфор — напротив, отделилият се с урината фосфор е покачен над нормалното количество, а серумният се запазва на нормално ниво. Калциурията се покачва пак със съответното на внесения Са количество. Алкалната фосфатаза не показва промени в своята активност (вж. табл. 3).

Таблица 3

	Величина	Са в серума	Р в серума	Алк. фосфатаза	Общ белтък	Йонив. Са	Са в урината	Р в урината		Са в серума	Р в серума	Алк. фосфатаза	Са в урината	Р в урината
Преди натоварване	M	10,08	4,73	2,57	6,09	4,44	290	5,27	След натоварване	10,60	4,71	2,71	465	5,54
	σ	0,36	0,20	0,34	0,20	0,70	0,40	0,35		0,39	0,24	0,16	11,40	0,38
	m	0,07	0,04	0,06	0,04	0,02	0,08	0,07		0,07	0,04	0,03	2,28	0,07

Обсъждане

Изследванията ни върху групата болни, служещи за контрола, показаха нормални стойности на калцемията, фосфоремията, калциурията и калцемията. Алкалната фосфатаза е с нормална активност, йонизираният Са е също в нормални граници. Повишеният внос на Са с питейната вода не води до нарушение в биоконстантите на кръвта и урината.



Фиг. 1

Внесеният извън необходимите количества Са се елиминира от организма чрез изпражненията, просто не се резорбира.

Подложени на натоварване с Са по венозен път, тези болни реагират с физиологично потискане дейността на паращитовидните жлези, което отчитаме по покачване на фосфоремията и снижение на фосфатурията (вж. фиг. 1). Алкалната фосфатаза не намалява своята активност вероятно поради краткотрайността на функционалния хипопаратиреоидизъм и поради неговата малка сила; за да се промени активността на алкалната фосфатаза, необходимо е по-брутално изменение в дейността на паращитовидните жлези.

Очакваното по правилата на логиката снижение на нивото на серумния Са не настъпва пак поради горепосочените причини. Можем също да предполагаме, че повишеният внос на Са може би играе роля за поддържането на нивото на серумния Са въпреки настъпилия, макар и временен и слаб хипопаратиреоидизъм.

Групата на болните от нефролитиаза, неусложнена с пиелонефрит, показва данни, близки до тези на контролите.

Няма особени разхождения в стойностите на серумния и уринния Са и Р преди и след обременяването.

Най-съществена е разликата в калциурията както преди, така и след натоварване — болните отделят повече Са от здравите — съответно 193 срещу 186 и 367 срещу 322.

Тази тенденция към хиперкалциурия обаче не надминава нормално допустимите норми и което е по-важно за нашите изследвания, разликата не е статистически достоверна при работа с достоверност $p=0,05$.

Групата болни от нефролитиаза, усложнена с пиелонефрит, показват съществени различия в горните показатели както при обикновен режим, така и след обременяването с Са.

Калциурията при тези болни от 290 мг за 24 часа е със статистическа достоверност, увеличена спрямо контролите. Ако тази хиперкалциурия се дължеше на увеличения внос от Са в организма, би трябвало да я наблюдаваме и при другите две групи от болни. Тук не намираме и обичайните състояния и заболявания, които водят до хиперкалциурия — млечно-алкален синдром на Burnet, свръхдозиране на витамин D, миеломна болест, костен тумор, първични остеопорози, идиопатична детска хиперкалциурия (?), тиреотоксикоза, първичен хиперпаратиреоидизъм, саркоидоза и др.

Единствена причина, която можем реално да съзрем като меродавна за хиперкалциурията при тази група, това е увредената към хиперфункция тубуларна дейност по отношение обратната реабсорбция на Са. Както и от други автори се съобщава (7, 5, 18, 22), при калкулозните пиелонефрити много често настъпва инсуфициенция на предимно тубуларния апарат с невъзможност за пълноценна ацидогенеза и амониогенеза; в тези случаи настъпва компенсаторно свръхотделяне на K^+ и Ca^{++} и се оформя синдромът на Albright. Гореописаната картина оформя точно този синдром и при нашите болни. От такава една постановка на въпроса личи, че литиазата при нашите болни не е пряка последица на оформилия се след нейната поява синдром на Albright, който протича много често с интраренална нефрокалциноза или легенчева нефролитиаза; него ние можем да виним за „вторичната“ калкулоза у нашите болни. Веднъж дошло се до хипо- или анацидогенеза изливането на повече Са в урината създава условия за създаване на нови конкременти или увеличаване обема на старо съществуващите.

Намерената при тази група болни хиперфосфатурия при обикновен режим и невъзможността да потиснем активността на паращитовидните жлези с въвеждането на Са по венозен път (за това съдим по хиперфосфоремията и хипофосфатурията след обременяването) ни подсказват, че в разстройството на Са обмен е въвлечено и друго звено — паращитовидните жлези. Тази свръхактивност на паращитовидните жлези не можем да отбележим по друг начин освен като „вторичен“ хиперпаратиреоидизъм“, дошъл като компенсаторен механизъм вследствие повишеното отделяне на Са с урината. Тази последица на заболяването скоро заема ролята на причина за допълнителен смут в отделянето на калциеви соли с урината.

Нужно е да отбележим, че картината на „вторичен“ хиперпаратиреоидизъм не е проявена във висока степен. Ако хиперкалциурията и хиперфосфатурията преди обременяване и липсата на хиперфосфоремия и хиперфосфатурия след обременяване са явни и категорични (статистически достверни), то очакваните поради същата причина хиперкалцемия и хиперфосфатурия при обикновен режим не са налице. Макар че нямаме пълни рентгенови изследвания на костната система на всички наши болни, то от тези, които сме изследвали, при нито един не открихме признаци на остеопоротични изменения, сходни на тези при хиперпаратиреоидизма.

Обяснение на тези факти намираме в извода, че степента на настъпилия хиперпаратиреоидизъм е ниска и той не може да предизвика типичните и в пълна мяра изразени промени. За същото говорят и непроменящите се стойности на активността на алкалната фосфатаза.

Много е трудно да отчетем, това ще го посочим само като възможност, дали повишеният подвоз на калциеви соли не води до известно компенсиране на загубата на Са, която търпи организмът, и така да се поддържа сравнително постоянно ниво на серумния и костния или по-точно тъканен Са.

Наличността на пиелонефрит при тази група болни не можем да виним за липсващата хипофосфатемия преди обременяването, защото ако той беше причината за това, след обременяването нямаше да настъпи такава категорична промяна в отделянето на фосфор в урината.

И така болните ни от нефролитиаза, усложена с пиелонефрит, търпят смущения в отделянето на Са както поради тубуларната инсуфициенция, която настъпва при това заболяване, така и поради включилия се в патологичния кръг вторичен хиперпаратиреоидизъм — с това се създават допълнителни възможности за седиментация на калциеви соли и в пикочните пътища.

Това становище подкрепя и изяснява до известна степен факта за вторичното формиране на калкулус след неговото отстраняване, както и увеличаване големината на вече оформения такъв.

Изводи

1. Болните от нефролитиаза, усложнена с пиелонефрит, имат повишено отделяне на Са с урината поради настъпила тубуларно-бъбречна инсуфициенция и поради компенсаторно включил се вторичен хиперпаратиреоидизъм.

2. Подвозът на по-голямо количество калций с питейната вода заедно със смущенията в калциевия обмен у болните с усложнена нефролитиаза имат дял в етиопатогенезата на бъбречнокаменната болест, като водят до увеличение на обема на съществуващия камък и формирането на нов такъв след просъществувал пиелонефрит.

3. Активността на алкалната фосфатаза и калцемията не могат да ни служат като критерий за оценка на вторично изменена функция на паращитовидните жлези.

4. У болните с неусложнена нефролитиаза се намира тенденция към хиперкалциурия, която започва може би още у предразположените към това заболяване и постепенно нарастваики, се оформя като етиопатогенетичен фактор на заболяването, който с нашата методика на изследване не можем да докажем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бошев, Н., П. Полнарев. Нормални биохимични константи на човешкия организъм. Хр. Г. Данов, 1961, 12.
2. Ламбрев, Ст., Ив. Викторов. Нефролитиаза. Мед. и физ., 1963, 19, 31,
3. Пенчев, Ив. и др. Хормони и хормонолечение. Мед. и физ., 1957, 103.
4. Пенчев, Ив. и др. Обменно-ендокринна диагностика. Мед. и физ., 1961, 231.
5. Тодоров, Й. Клинични лабораторни изследвания в детската възраст, Мед. и физ., 1962, 565, 576.
6. Чилов, К. Клинични лабораторни изследвания. Мед. и физ., 1959, 260.
7. Фанкони, Г., А. Валгрен. Учебник по педиатрия. Мед. и физк., 1958' 179.

8. Вайнберг, З. С. — *Совр. мед.*, 1964, 2, 11.
9. Наумова, Г. И. — *Тер. архив*, 1964, 1, 16.
10. Пытел, А. Я., С. Д. Голигорский. — *Кл. медицина*, 1962, 11, 7.
11. Пытел, А. Я., С. Д. Голигорский. — *Урология*, 1964, 2, 2.
12. Brylewska, G., G. Mazier — *Przegled lekarski*, 1965, 2, 197—202.
13. Boshamer, K. — *Ztschr. Urol.*, 1961, B_2 54, H. 8, 5, 483—492.
14. Borjec, A. et coll. — *J. Amm. Med., Asc.*, 1958, 1577, 166.
15. De Jeunnes, L., H. Bricaire, R. Tournerir and oth. — *J. d'urol. et nephrologie*, 1961, 7, № 1—2, p. 75.
16. Gosselin, L., A. Birgeron. — *Laval médical*, 1962, 33, 1.
17. Hunt, Z. D., J. S. Kinez. — *Invest. urol.*, 1963, 1, 87—93 (по *Exc. Med.*, 1964, 3, p, 357).
18. Hyde, R. D., R. V. Joues. — *Lancet*, 1960, 1118, 1.
19. Lichtwitz, A. etc. — *La semaine*, 1960, 98.
20. Lichtwitz, A. — *Presse médicale*, 1961, 69.
21. Lichtwitz, A. etc. — *Pesse médicale*, 1961, 69.
22. Lecoq, Rouel. Manuel d'analyse médicales et de biologie clinique. Ecl. E. Doin. Paris, 1962, p. 183—185.
23. Lothem, J. S., J. S. King. — *J. urol. (Baltimor)*, 1963, 89, 541 (по *Exc. Med., Int. med.*, 1964, № 18, № 1, p. 106).
24. Maxfield, M. et all. — *J. Amm. Med. Asc.*, 1958, 1577, 166.
25. Milliez, F., G. Segrein. *Revue Prat.*, t. XII, 1962, 1224.
26. Maxfield, M. — *Annal reviue of medicine*, 1963, 14, p. 99.
27. Milliez, P. etc. — *Le progrès médical*, 1959, № 15, 16, 17.
28. Nardin, B. — *Lancet*, 1959, 7099, 2.
29. Rachet, G. Pathologie biologique, 1960, 745, 8.
30. Thompson, D. *Arch. Int. Med.*, 1950, 103, № 5, p. 172—832.

КАЛЬЦИУРИЯ И НЕФРОЛИТИАЗ

Св. Разбойников, Хр. Христозов, Д. Ненов

РЕЗЮМЕ

С целью выяснения роли повышенного внесения солей кальция с питьевой водой для появления и течения почечно-каменной болезни, был исследован обмен кальция у 40 больных нефролитиазом.

Кроме кальциемии и спонтанной кальциурии, исследованные больные подвергались нагрузке „Са“, по видоизмененному методу Howard, чтобы установить и активность паращитовидных желез.

Полученные результаты показывают, что повышенное внесение кальция у здоровых людей не приводит к изменениям в уровне сывороточного „Са“, кальциурии и активности паращитовидных желез.

Больные нефролитиазом, осложненным пиелонефритом, имеют гиперкальциурию и повышенную активность паращитовидных желез.

Гиперкальциурия и вторичный гиперпаратиреоидизм, у больных нефролитиазом играют важную роль в появлении и течении заболевания.

CALCIURIA AND NEPHROLITHIASIS

Sv. Razboynikov, Hr. Hristozov, D. Nenov

SUMMARY

The calcium volume is investigated in 40 patients with nephrolithiasis with the aim to ascertain the role of increased uptake of calcium salts with potable water on the occurrence and course of renal calculus disease.

Besides calcemia and spontaneous calciuria, the patients of the series are subjected to „Ca" charging according to the modified Howard method, in order to establish the activity of the parathyroid gland.

The results show that raised calcium uptake in healthy subjects does not account for changes in the serum sevel of „Ca", calciuria and parathyroid activity.

Patient with nephrolithiasis, complicated by pyelonephritis, display hypercalciuria and increased activity of the parathyroid gland.

The hypercalciuria and secondary hyperparathyroidism in patients with nephrolithiasis play a role of utmost importance for the occurrence and course of the affection.