

УДК 549.08:543.4:543.544.6

ПРИМЕНЕНИЕ ВОДЫ «ФЬЮДЖИ» В МЕТАФИЛАКТИКЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

¹Аляев Ю.Г., ²Антонова М.О., ²Кузьмичева, Г.М., ¹Руденко В.И., ¹Мельников Д.В.

¹Научно-исследовательский институт уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва;

²Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: mary-andre@inbox.ru

Современные методы лечения мочекаменной болезни не избавляют больного от возможного возникновения рецидива заболевания. Одной из основных процедур, направленных на предотвращение повторного камнеобразования, являются лечебные минеральные воды. В данной работе представлены сравнительные характеристики минеральных вод, наиболее широко применяемых в настоящее время для лечения и метафилактики мочекаменной болезни. Для исследования выбрана вода «Фьюджи», которая относится к низкоминерализованным, содержит гуминовые кислоты и бутилируется, сохраняя свои лечебные качества. Предложены механизмы влияния гуминовых кислот, входящих в состав минеральной воды «Фьюджи», на камнеобразующие ионы в моче. Найдено, что прием минеральной воды «Фьюджи» приводит содержание ионов в моче к значениям, сравнимым со стандартными показателями. В качестве примера представлено совместное положительное действие минеральной воды «Фьюджи» и препарата «Блемарен», способствующих изменению состава мочи, а отсюда, и уменьшению размера камня и его отхождению у больного с оксалатным нефролитиазом.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, минеральные воды, гуминовые кислоты, метафилактика

USE OF WATER «FIUGGI»- IN PREVENTION OF UROLITIASIS

¹AlyaeV Y.G., ²Antonova M.O., ²Kuzmicheva G.M., ¹Rudenko V.I., ¹Melnikov D.V.

¹Research Institute Urology And Reproductive Health,
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

²Lomonosov State University Of Fine Chemical Technologies, Moscow, e-mail: mary-andre@inbox.ru

Modern methods of treatment of urolithiasis does not relieve the patient of the possible recurrence of the disease. One of the key procedures aimed at preventing re-stone formation, is curative mineral waters. This paper presents comparative characteristics of mineral waters the most widely used at present for treatment and metaphylaxis urolithiasis. Water «Fiuggi» which refers to low-mineralized contains humic acids and bottled preserving its medicinal qualities, has been selected for investigation. The mechanisms of influence of humic acids that make up the mineral water «Fiuggi» on stone-forming ions in the urine, has been proposed. We found that intake of mineral water «Fiuggi» leads ion content in the urine to the values comparable with the standard. An example of joint positive effect of mineral water «Fiuggi» and drug «Blemaren» promoting change in the composition of urine and thus reducing the size of the stone and its discharge of a patient with oxalate nephrolithiasis, has been presented.

Keywords: urolithiasis, mineral water, humic acid, prevention of urolithiasis

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний, составляя в среднем по России 34,2%, и встречается не менее чем у 3% населения [5]. У большинства пациентов МКБ выявляется в наиболее трудоспособном возрасте, причем показатель зарегистрированных больных с каждым годом увеличивается. Современные методы лечения (ДЛТ, КУЛТ, ЧНЛТ) не избавляют больного от возможного рецидивного камнеобразования: без лечения, в течение 1 года после удаления камня, рецидив МКБ возникает у 10% больных, в течение 5 лет – у половины из них.

В комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений обмена камнеобразующих веществ в организме, входят диетотерапия, лекарственные препараты и минеральные воды. При назначении минеральной воды больным

МКБ необходимо учитывать параметры воды (кислотность, степень минерализации, ионный и газовый составы, присутствие органических веществ и др) и условия применения (например, холодная минеральная вода обладает хорошим диуретическим эффектом, а теплая – способствует ликвидации воспалительных процессов, снимает спазмы и стимулирует отток желчи) [4]. Наиболее известными минеральными водами являются «Фьюджи» (Италия, г. Фьюджи), «Краинская» и «Демидовская» (Россия, г. Тула), «Нафтуса» (Украина, г. Трускавец).

Цель данной работы – сравнить состав минеральной воды «Фьюджи» с составами других известных вод и изучить ее влияние на отдельные показатели мочи.

Среди перечисленных вод «Нафтуса» относится к нейтральным водам, а остальные – к щелочным (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики минеральных вод (по этикеткам)

	рН	T, °C	Степень минерализации, г/дм ³	Ионный состав, мг/дм ³					
				Ca ²⁺	Mg ²⁺	Na ⁺ , K ⁺	SO ₄ ²⁻	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
«Фьюджи»	7,5	12,4	0,15–0,20	15–25	5–10	< 10	< 5	7–10	90–110
«Краинская»	7,75	12	2,2–2,8	500–600	< 100	< 100	1400–1600	< 25	200–300
«Демидовская»	7,55	11	1,4–3,2	300–550	100–250	< 100	800–1800	< 100	300–400
«Нафтуся»	7,0–7,2	10	0,8	104–110	35–45	3–6	57–58	15–20	440–450

Этот показатель важен, так как выбор воды в комплексной метафилактике и лечении больных МКБ зависит от кислотности мочи пациента. В работе [8] показано, что низкоминерализованная вода (в частности, «Фьюджи» и «Нафтуся») значительно эффективнее, чем высокоминерализованная (в частности, «Краинская» и «Демидовская»), поскольку лучше форсирует мочеобразование, снижая тем самым концентрацию литогенных факторов в моче, уменьшает количество всасываемого кальция, что понижает вероятность образования кальциевых камней. По данным работы [9], использование минеральной воды «Фьюджи» уменьшает возникновение рецидива кальциевых камней после применения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДТЛ) в 1,5 раза в течение одного года.

Существенной характеристикой минеральной воды является ее ионный состав, так как часто в воде содержатся компоненты, входящие в состав мочевых камней. Так, «Краинская» и «Демидовская» богаты такими неорганическими компонентами, как ионы кальция, магния, сульфаты и карбонаты, а в водах «Фьюджи» и «Нафтуся» этих компонентов содержится значительно меньше. Довольно большое содержание кремния в воде «Фьюджи» (15 мг/дм³ – в бутилированной воде и 18,3 – в источнике; для грунтовых вод характерно 10 мг/дм³), что благоприятно влияет на иммунную систему организма.

К наиболее важным компонентам минеральных вод «Фьюджи» и «Нафтуся», отличающих их от других известных минеральных вод и определяющих их лечебные свойства, относятся гуминовые субстанции. Согласно данным работы [7], гуминовые субстанции:

- образуют водорастворимые комплексы с ионами металлов, в том числе и тяжелых, выводя их из организма;

- ускоряют превращение микроэлементов (в частности, железа, цинка, кремния) и витаминов в доступные для усвоения формы;

- увеличивают проницаемость клеточных мембран (действуют как специфические сенсibiliзирующие агенты);

- предполагают, что они являются органическими катализаторами.

Гуминовые субстанции делятся на несколько фракций [6, 7]: гумин (неизвлекаемый остаток, не растворимый ни в щелочах, ни в кислотах), гумусовые кислоты (гуминовые кислоты – растворимые только в щелочах и фульвокислоты – растворимые и в щелочах и в кислотах) и битумы (природные производные нефти). В минеральной воде «Нафтуся» содержатся битумы [3], а в воде «Фьюджи» присутствуют только гуминовые и фульвеновые кислоты [9]. О повышенном содержании органических компонентов в составе «Фьюджи» можно судить по показателю перманганатной окисляемости (табл. 2): она составляет 0,4 мг кислорода на 1 дм³ (для грунтовых вод характерно содержание 0,01–0,1 мг кислорода на 1 дм³: ГОСТ 13273-88 и СанПиН 2.1.4.1116–02).

Вода не теряет своих ценных свойств при розливе в стеклянную тару в течение двух лет, поэтому условия полноценного бальнеологического курорта могут быть воссозданы в любом месте.

Из-за нерегулярного строения гуминовых субстанций можно лишь вывести их общие структуры. Так, блок-схема (рис. 1а), предложенная автором [7], показывает, что это слабоконденсированные ароматические органические соединения неопределенного состава.

По схеме, рассмотренной в работе [6] (рис. 1б), гумусовые кислоты содержат много активных функциональных групп на периферии, отвечающих за сорбцию тяжелых металлов и комплексообразование с ионами кальция и магния, последнее может оказаться причиной предотвращения камнеобразования. Фульвокислоты представляют собой упрощенный вид гуминовых кислот, так как их строение близко к строению их ядра (рис. 1в). Реакционная способность гумусовых кислот (рис. 1в), состоящих из цепочек слабоконденсированных ароматиче-

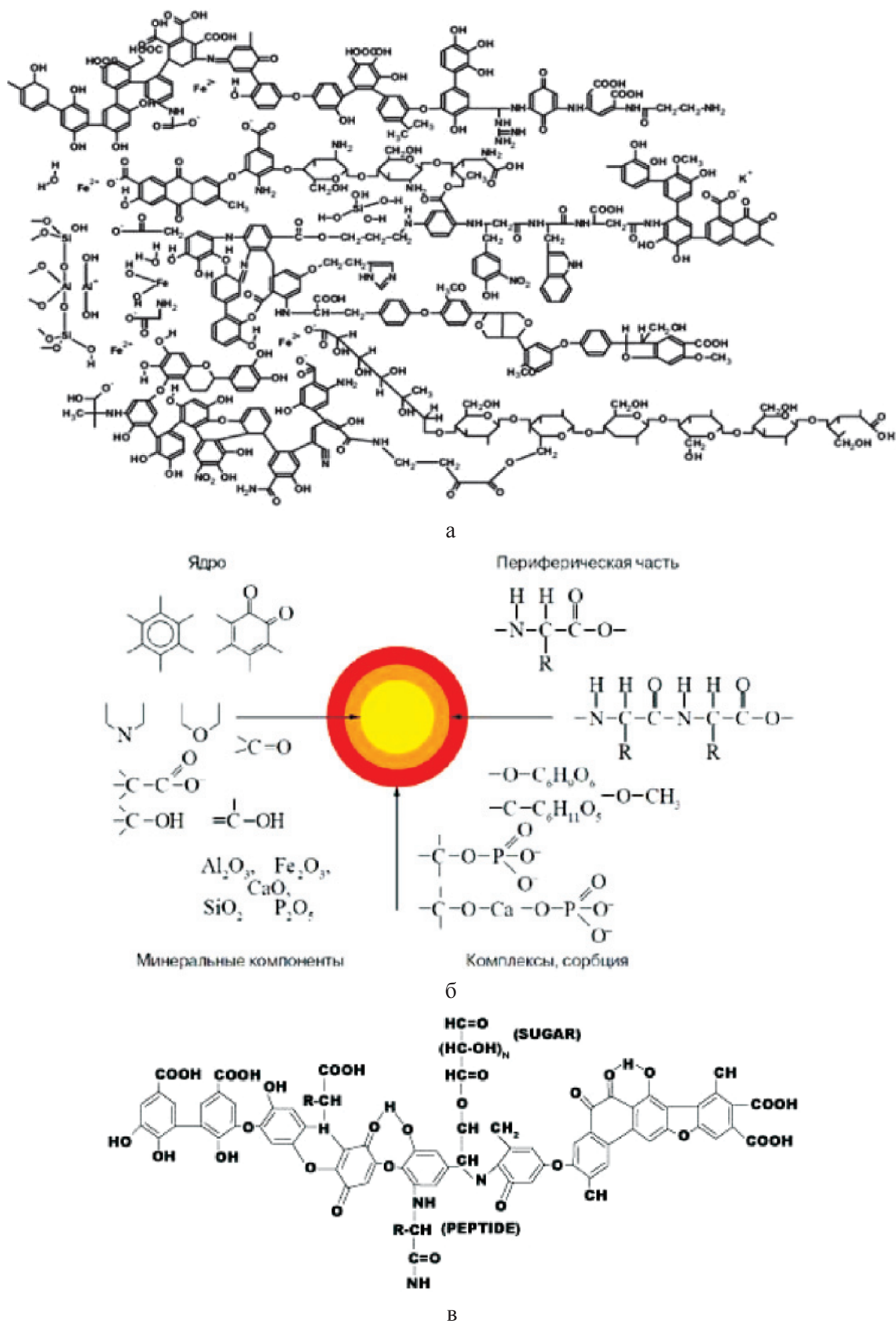
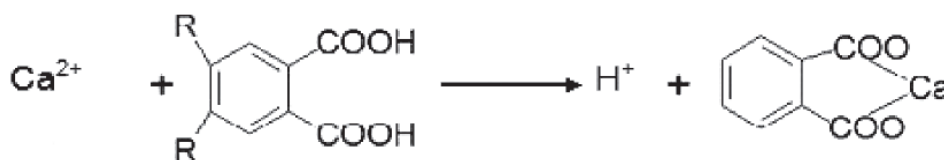


Рис. 1. Гуминовые кислоты: блок-схема гуминовых кислот по данным [6] (а); вид гуминовых кислот по данным [7] (б), фрагмент фульвокислот (в)

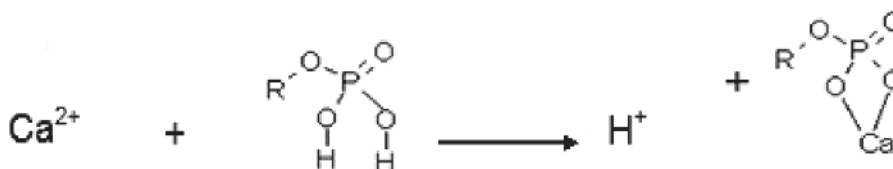
ских колец, соединенных между собой неароматическими цепочками, связана с наличием в них спиртовых, фенольных, карбоксильных и карбонильных функциональных групп. Считается, что именно гуминовые кислоты уменьшают активность образования кальциевых камней [9]. Не исключено, что активные компоненты гуминовых

кислот (например, группы карбонильные – COOH и фосфатные – $\text{HPO}_4 = \text{H}_2(\text{PO}_4)_2$, присутствующие в минеральной воде «Фьюджи» (рис. 1б), могут взаимодействовать с компонентами мочи (например, с катионами Ca^{2+} , входящими в состав оксалатных и фосфатных мочевых камней) двумя способами:

Реакция 1. С карбоксильной функциональной группой фульвокислот –R (рис. 1в):

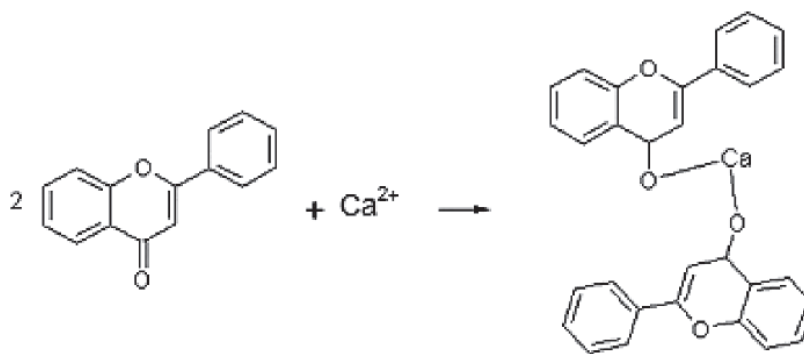


Реакция 2. С фосфатной функциональной группой фульвокислот – R (рис. 1в):

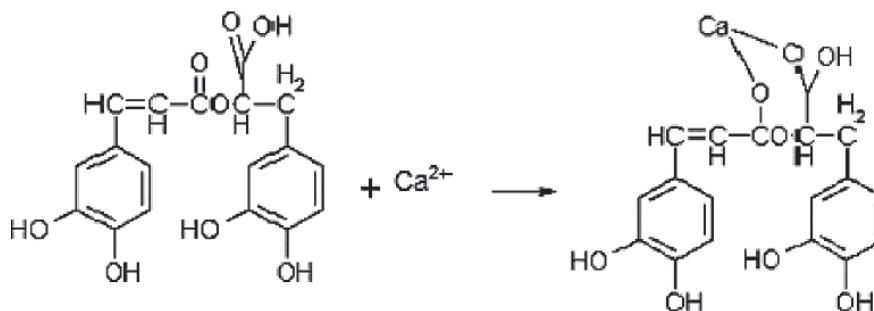


Для подтверждения возможности протекания *реакций 1 и 2* нами было рассчитано изменение энергии Гиббса [2] с применением полуэмпирических методов расчета (программа HyperChem), учитывающих межмолекулярные взаимодействия (водородные связи). Суммарная энергия Гиббса исходных реагентов ($\sum \Delta G_1 = -20964,39$ ккал/моль, $\sum \Delta G_2 = -16264$ ккал/моль, соответственно для *реакций 1 и 2*) оказалась боль-

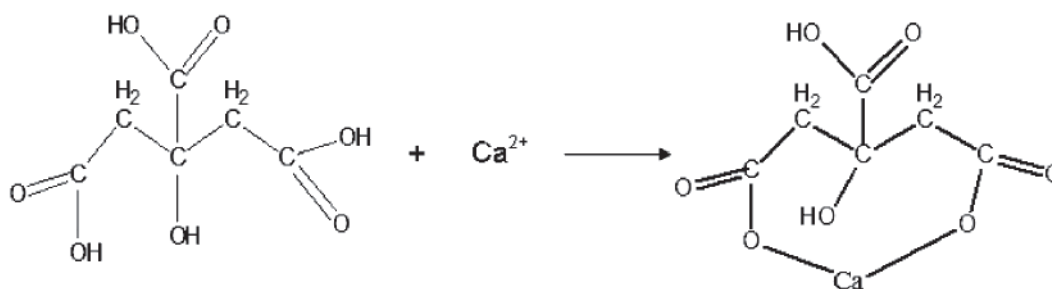
ше аналогичной энергии продуктов обеих реакций ($\sum \Delta G_1 = -21115,01$ ккал/моль; $\sum \Delta G_2 = -18110$ ккал/моль), что подтверждает возможность их протекания с образованием растворимых комплексов кальция. Необходимо отметить, что в основе действия лекарственных препаратов также лежит образование растворимых комплексов кальция при взаимодействии ионов кальция мочи с флавоноидами (хелатные комплексы) (уравнение 1)



и с розмариновой кислотой (уравнение 2) в случае препарата «Канефрон»



и с цитрат-ионами (уравнение 3) в случае препарата «Блемарен».



В связи с тем, что моча является средой, в которой происходит образование и рост (растворение) мочевых камней, нами были выбраны 2 группы пациентов (1 группа без МКБ, 2 группа с МКБ), которые употребляли воду «Фьюджи» в течение определенного времени. При этом анализировались результаты комплексного исследования мочи данных пациентов (клинический анализ: общий анализ и суточная экскреция – мочевая кислота, Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , Cl^- , PO_4^{3-} ; физико-химический анализ: безреагентная ионообменная хроматография- БИХ – Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , NH_4^+ , Cl^- , NO_2^- , NO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , цитрат –, изоцитрат – и урат – ионы) [1], которые сравнивались со стандартными показателями. Выбор данных ионов обусловлен их непосредственным участием в процессе камнеобразования: цитрат-ион препятствует процессам кристаллизации, повышает растворимость оксалатов и ряда других камней, что способствует растворению уже сформированных конкрементов; повышенное содержание ионов Ca^{2+} способствует образованию, прежде всего, оксалатов, а увеличение содержания ионов Mg^{2+} , наоборот, препятствует их кристаллизации; увеличение в моче содержания мочевой кислоты ведет к снижению растворимости оксалатов и уратов; увеличение концентрации PO_4^{3-} благоприятно для образования фосфатных и уратных камней.

В работах [8, 9] изучена активность камнеобразования ионов кальция, употребляемого с пищей, минеральной водой, пищевыми добавками, водопроводной (жесткой) водой. Установлено [8], что кальций, поступающий с пищей, снижает риск камнеобразования оксалатных мочевых камней, а кальций, поступающий с пищевыми добавками, повышает риск их образования при условии увеличения содержания оксалата в моче. Если же концентрация оксалата не изменяется, то увеличение поступления кальция с пищей способствует камнеобразованию. Оказалось [8, 9], что употребление водопроводной воды вне приемов пищи способствует повышению концентрации кальция в организме по сравнению с концентрацией оксалата, что способствует увеличению риска образования оксалатных камней. В то же время минеральная вода «Фьюджи» [8, 9] снижает риск камнеобразования, не увеличивая содержание кальция в моче.

На рис. 2 представлено изменение цитрат-ионов (рис. 2а) и фосфат-ионов (рис. 2б) в моче отдельных выбранных пациентов 1 группы после приема воды «Фьюджи», так как согласно [1], цитрат-ион может служить индикатором камнеобразования, а фосфат-ион – катализатор образования фосфатных камней.

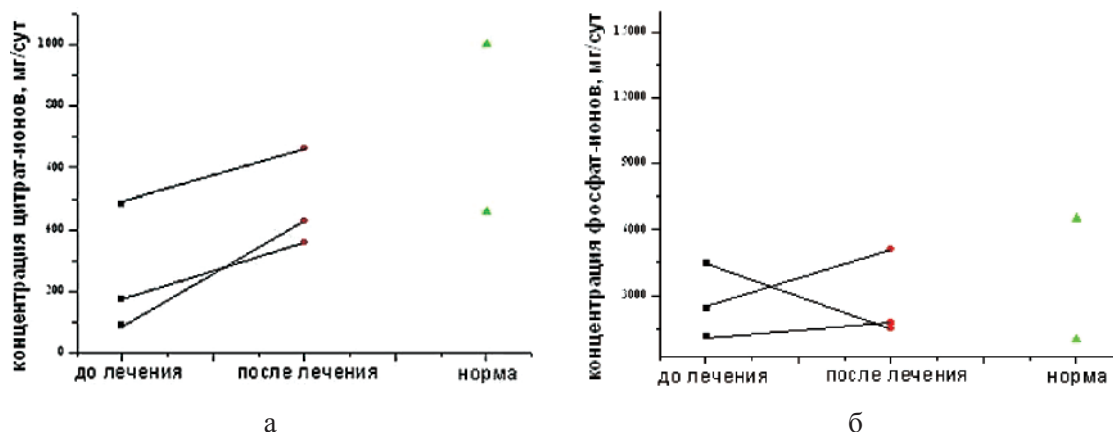
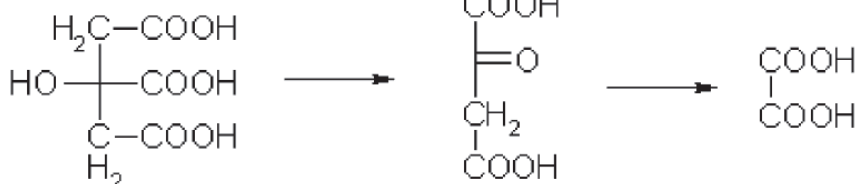


Рис. 2. Изменение концентрации ионов в моче до и после приема Фьюджи у пациентов группы 1 (без МКБ): цитрат-ионы (а); фосфат-ионы (б)

Как видно из рис. 2а, концентрация цитрат-ионов повысилась для всех пациентов и достигла стандартных показателей в моче. Концентрация фосфат-ионов у всех пациентов колеблется в пределах «нормы» (рис. 2б), но во всех случаях установилась после приема воды на уровне нормы. Таким образом, употребление минеральной воды «Фьюджи» пациентами без МКБ (1 группа) привело концентрацию цитрат- и фосфат-ионов к нормативным показателям в моче.

У пациента N группы 2, у которого по данным рентгеноскопии рентгенпозитивный камень левой почки размером 8 мм, некоторые показатели мочи до лечения (урат-ионы – 1176 мг/сут, цитрат-ионы – 752 мг/сут, фосфат-ион – 3405 мг/сут) сравнимы со стандартными показателями (табл. 2), а концентрация оксалат-ионов несколько ниже нормы (23 мг/сут). Известно [1], что



следующие 3,5 месяцев этот пациент не принимал никаких лекарств. При истечении этого времени концентрация урат- и сульфат-ионов значительно понизились (урат-ионы до 652 мг/сут; сульфат-ионы до 1432 мг/сут), цитрат-ионов несколько увеличилась (до 778 мг/сут), а содержание хлорид-ионов стало соответствовать стандартным показателям (8906 мг/сут). В последующем пациент принимал минеральную воду «Фьюджи» в течение 1 месяца, что привело к понижению концентрации цитрат – ионов (рис. 3а) и урат – ионов (рис. 3б), аналогично действию препарата «Блемарен». При этом несколько понизилось и стало ниже нормы содержание хлорид – (3344 мг/сут), нитрат – (0 мг/сут) и сульфат – (1105 мг/сут) ионов, а значение рН мочи установилось в диапазоне от 6,6 до 6,8, что соответствует слабокислой среде. Контрольное обследование этого пациента через 3 месяца, в течение которых он не принимал никаких препаратов и минеральных вод, показало увеличение концентрации урат-ионов (см. рис. 3б) и цитрат-ионов (см. рис. 3а) до стандартных показателей. Содержание хлорид-, нитрат- сульфат-ионов также достигли нормы, но при этом резко упало содержание оксалат-ионов (до

низкая концентрация оксалат-ионов в моче у больных МКБ не исключает образования оксалатного мочевого камня.

У этого пациента после курса лечения препаратом «Блемарен» в течение 3 месяцев концентрации цитрат- и урат-ионов понизились (цитрат-ионы до 610 мг/сут; урат-ионы до 1054 мг/сут) (рис. 3), но остались в пределах нормы [1] В то же время содержание сульфат- и нитрат-ионов значительно уменьшилось (сульфат-ионы до 2075 мг/сут; нитрат-ионы до 0 мг/сут) и стало меньше стандартных показателей, в то время как концентрация хлорид-ионов увеличилась и значительно превысила норму (13514 мг/сут). Вследствие того, что длительный прием препарата «Блемарен» приводит к образованию щавелевой кислоты (а далее, оксалатов) из лимонной кислоты (соответственно, цитратов) через щавелево-уксусную кислоту согласно схеме

8,4 мг/сут) и уменьшилось значение рН до 5,5. Последние два показателя мочи характерны для оксалатного камня. Необходимо отметить, что в процессе всего периода лечения содержание фосфат-ионов в моче оставалось в норме.

Таким образом, показана эффективность профилактики оксалатного нефролитиаза препаратом «Блемарен» и минеральной воды «Фьюджи».

В заключение необходимо отметить, что минеральная вода «Фьюджи» стабилизирует уровень рН мочи до ~6,6–6,8, что рекомендует ее не только в метафилактике оксалатных камней с рН = 5,5...6,5, но не исключает ее большой эффективности применения в метафилактике уратных камней с рН = 5,0...5,5. Кроме того, использование минеральной воды «Фьюджи» приводит концентрацию ионов, участвующих в камнеобразовании, к значениям, сравнимым со стандартными показателями мочи, выводит избыток ионов Ca²⁺, т.е. снижает риск камнеобразования.

Авторы благодарят Российскую компанию AFComRUS – официального дистрибьютора минеральной воды «Фьюджи», предоставившую в необходимом количестве воду для исследования.

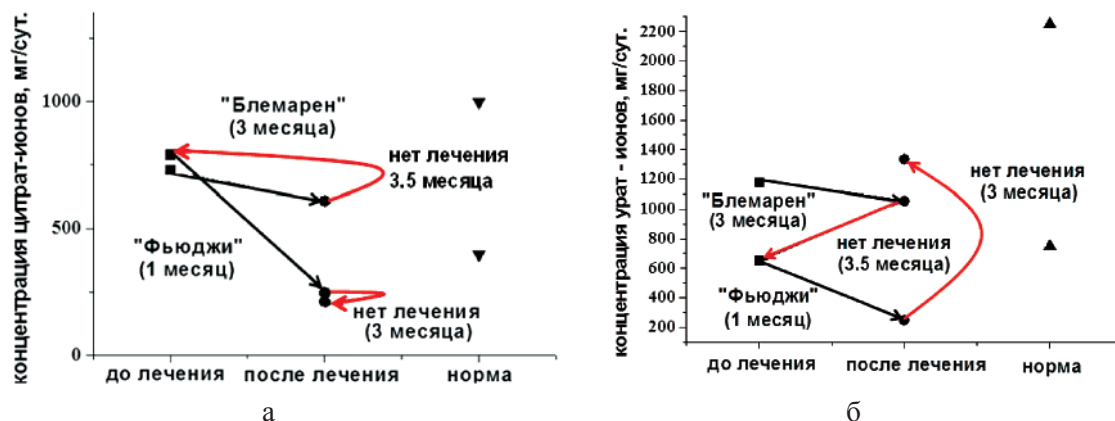


Рис. 3. Изменение концентрации ионов в моче до и после комплексного лечения препаратом «Блемарен» и минеральной водой «Фьюджи» у пациента группы 2 (с МКБ): цитрат-ионы (а), урат-ионы (б)

Список литературы

1. Антонова М.О., Определение состава мочи и мочевых камней и установление связи между ними // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2012. – №2.
2. Базаров И.П. Термодинамика. – М.: Высшая школа, 1991. – 376 с.
3. Герасименко Н.И. Обоснование создания и использования имитата лечебной минеральной воды «Нафтусья». дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 125 с.
4. Коновалов И.И. Минеральная вода тоже лекарство // Здоровье. – 1988. – №8. – С. 10.
5. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. 15-летний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ // Материалы Пленума Правления Российского общества урологов. – М., 2003. – С. 5–25.
6. Орлов Д.С. Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации. – М., 1990. – 325 с.
7. Перминова И.В. Анализ, классификация и прогноз свойств гумусовых кислот: дис. ... д-ра хим. наук. – М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2000. – 359 с.
8. Bellizzi V. Минеральная вода Фьюджи при идиопатическом нефролитазе // Clin. Chem. Lab. Med. – 2005. – V. 45.
9. Di Silverio F. Stone Recurrence after Lithotripsy in Patients with Recurrent Idiopathic Calcium Urolithiasis: Efficacy of Treatment with Fiuggi Water // European Urology. – 2000. – V. 37, №2.

References

1. Antonova M.O., Kuzmicheva G.M., Chernobrovkin M.G., Rudenko V.I., Melnikov D.V. *Izvestiya Vuzov. Khimiya-IKhimicheskaya Tekhnologiya*, 2012, no 2.

2. Bazarov I.P. *Termodinamika*. M.: Vysshaya shkola, 1991, 397 p.
3. Gerasimenko N.I. *Obosnovanie Sozdaniya Ispolzovaniya Imitata Lechebnoi Mineralnoi Vody «Naftusya»*, Moscow, 2006, 125 p.
4. Konovalov I.I. // *Journal «Zdorove»*, 1998, no. 2, p. 10.
5. Lopatkin N.A., Dzeranov N.K. // *Materialy Plenuma Pravleniya Rossiiskogo Obschestva Urologov*, Moskva, 2003, p. 5–25.
6. Orlov D.S. *Gumusovye kisloty pochv I obschaya teoriya gumifikacii*, Moskva, 1990, 325 p.
7. Perminova I.V. *Analiz, Klassifikaciya I Prognoz Svoistv Gumusovyh Kislot*, Moskva, Lomonosov MSU, 2000, 359 p.
8. Bellizzi V., De Nicola L., Minutolo R., Russo D., Cianciaruso B., Andreucci M., Conte G., Andreucci V.E. // *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2005, V. 45.
9. Di Silverio F., Ricciuti G.P., D'Angelo A.R., Fraioli A., Simeoni G. // *European Urology*, 2000, V. 37, no. 2.

Рецензенты:

Чернышев В.В., д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва;
Сорокина Н.И., д.х.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова» Российской академии наук, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 28.06.2012.