

ID: 2014-01-1276-R-3334

Обзор

Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Блюмберг Б.И.

Мочекаменная болезнь: эволюция представлений*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии*

Мочекаменную болезнь относят к одному из основных заболеваний, сформировавшим урологическую дисциплину и известной человечеству с древнейших времен. Будучи описанным древними врачами – Гиппократом и Галеном, заболевание имеет драматическую историю, связанную в основном со средневековыми способами камнелечения, благодаря чему привлекало внимание не только историков медицины, но и писателей, художников и даже музыкантов. Французский композитор Marin Marais (1656-1728) оставил свои впечатления от операции камнелечения в виде музыкального произведения *Tableau de l'opération de la taille* [1].

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы при оказании помощи больным с мочекаменной болезнью, вопросы диагностики, лечения и профилактики уролитиаза продолжают оставаться актуальными до настоящего времени. Заболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) в мире составляет не менее 3% и продолжает прогрессивно возрастать [2]. В США нефролитиаз является одной из основных причин заболеваемости с участием мочевыводящих путей. Распространенность этого заболевания возросла за последние 20 лет с 3,8% до 5,2% [3]. В Великобритании МКБ является растущей проблемой, распространенность которой составляет 1,2%. Это означает, что в настоящее время 720 000 британцев имеют в анамнезе эпизод МКБ. Данные официальной статистики Минздравсоцразвития РФ свидетельствуют о тенденции роста заболеваемости. Так, за период 2002-2009 гг. абсолютное число зарегистрированных больных нефролитиазом увеличилось на 17,3%: с 629453 до 738130 [4].

При этом в случаях отсутствия профилактических мероприятий почти у 40% больных отмечается рецидив камнеобразования в течение 3 лет [5]. Необходимо отметить, что возраст начала заболевания становится все моложе и соотношение полов (до недавнего времени преобладали мужчины) становится почти одинаковым.

Согласно статистическим данным в промышленно развитых странах со временем происходят изменения и в химическом составе камня. Во Франции у пациентов с нефролитиазом в течение двух последних десятилетий наблюдается преобладание мочевой кислоты в структуре конкрементов, что объясняется распространением ожирения и сахарного диабета 2 типа [6]. Кроме того, в последние годы отмечается существенное увеличение распространенности фосфата кальция в составе камней у пациентов с МКБ, причем преимущественно у лиц женского пола [7]. Между количеством сессий экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии и повышенным содержанием фосфата кальция в составе рецидивных камней была выявлена сильная корреляция [8]. Наличие фосфатных камней представляет клинический интерес с точки зрения повышенного содержания брусита (кальция фосфата дигидрат моногидроген) в связи с их высокой плотностью и, соответственно, более интенсивного повреждения почечной паренхимы при хирургическом лечении [9].

Подобная эволюция отражает изменение факторов риска камнеобразования в соответствии с изменениями в привычках, характере питания, образе жизни и социально-экономическом уровне населения [10]. Становится очевидным, что МКБ является частью более крупной «метаболической картины», обычно ассоциирующейся с ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией [11].

Другая тревожная статистика касается исследований повышения температуры во всем мире из-за последствий глобального потепления, что может привести к увеличению эпизодов МКБ до 1,6-2,2 миллионов случаев к 2050 году, особенно в засушливых районах [12].

В тактике ведения и лечения пациентов с конкрементами мочевой системы за прошедшие 20 лет также можно констатировать значительные и, даже, революционные перемены [13]. Основной особенностью современного этапа развития хирургического лечения нефролитиаза является переход от традиционных открытых вмешательств, доля которых в мире составляет 0,7-2%, к малоинвазивным высокотехнологичным методикам [14]. При этом, несмотря на сокращение стационарного этапа в наблюдении и ведении пациентов с МКБ и расширения амбулаторного режима, клинические и экономические затраты на лечение нефролитиаза продолжают неуклонно расти [15].

Согласно мнению ряда авторов, существует два основных направления для решения подобных проблем и сокращения заболеваемости МКБ. Первое касается оптимизации хирургического и консервативного лечения, второе направление заключается в предотвращении рецидивов камнеобразования. При этом особое значение приобретают совершенствование диетических рекомендаций, метаболический скрининг и разработка новых препаратов [15].

Еще одной проблемой, связанной с диагностикой и лечением МКБ является общая для большинства развитых стран тенденция к неуклонному росту числа лиц со стойким снижением функции почек, требующих крайне дорогостоящих методов лечения - диализа или трансплантации почки [16]. Уролитиаз продолжает оставаться одной из причин развития почечной недостаточности [17]. Известно, что у 30% больных МКБ выявляются скрытые формы почечной недостаточности [18]. При этом пациенты с острым почечным повреждением, обусловленным обструктивной уропатией, демонстрируют существенное улучшение функции почек после устранения препятствия активными хирургическими действиями [19].

Очевидно, что выделение групп высокого риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и рецидивного камнеобразования, идентификация эпителиальных факторов, участвующих в структурно-функциональных изменениях почечной паренхимы, а также определение направлений нефропротективной стратегии, должны стать предметом пристального изучения [20]. Кроме того необходимо более тщательно исследовать основы камнеобразования и фундаментальные аспекты развития МКБ. Однако до настоящего времени некоторые механизмы образования камней в почечной ткани полностью не ясны [21].

Многочисленные научные сообщения указывают на то, что основой генеза мочевых камней являются канальцевые поражения почек, ведущие к повышенной продукции мукопротеинов и образованию геля, в котором со временем формируется камень. В моче больных МКБ количество уромукоида, выделяемого канальцевым эпителием в 3-12 раз больше, чем в моче здоровых людей [22]. Хорошо изучено участие в патогенезе камнеобразования оксидативного стресса, альтерации почечных канальцев и воспаления [23]. Также считается доказанной роль нанобактерий, как одного из факторов калькулогенеза. Особенностью данных

микроорганизмов является способность формировать очаги кристаллизации кальция фосфата с образованием минералов и повреждением уротелия собирательных трубочек и почечных сосочков [24].

Предположение о вовлечении нанобактерий в формирование почечных камней подтверждают наблюдения Carr и Randall, которые в 1937г. впервые описали наличие кальцийсодержащих бляшек в почечных сосочках. Согласно данной гипотезе камнеобразование начинается вследствие возникновения первичных тканевых повреждений [25].

Одним из важнейших элементов, влияющих на процессы литогенеза являются уроэпителиоциты, до недавних пор считавшихся механическим барьером, действующим на конститутивной основе, вне реактивного аппарата воспаления и иммунитета. Такое представление выглядит сегодня несколько упрощенным. Эпителиальные клетки занимают активную позицию в системе гуморально-клеточной кооперации и, отвечая на местные и общие стимулы, вносят ощутимый вклад в реактивную физиологию и патологию. Это стало известным при изучении медиаторного потенциала уроэпителия, реализация которого существенно влияет на развитие иммунных и воспалительных процессов [26].

На основании проведенных гистологических исследований сделано заключение о том, что кристаллы солей кальция являются субстанцией, способной индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек [27]. Кристаллы оксалата кальция активируют процесс кристаллизации, инициируя продукцию различных макромолекул эпителиоцитами канальцев, являющихся модуляторами кристаллизации [28]. Однако, для образования камней этого недостаточно. Кристаллы должны не только образовываться в почках, но и обладать определенной устойчивостью. Предложено несколько механизмов, объясняющих причины «удержания» кристаллов в просвете канальцев, что в итоге приводит к образованию камней в почках [29]. Рядом исследований было доказано, что только патологические изменения в почках, такие как почечное повреждение и дисфункция могут способствовать сохранению кристаллов [23]. Не совсем ясно, какие механизмы в большей степени отвечают за повреждение эпителиальных клеток. Можно предположить, что уменьшение количества или качества ингибиторов кристаллизации в канальцевой жидкости позволяет усилить процессы кристаллизации и агломерации, ведущие к формированию больших частиц. С другой стороны, не исключено, что причиной почечного повреждения являются, такие факторы как ишемия и медиаторы воспаления [30].

Роль метаболических нарушений в прогрессировании нефролитиаза считается доказанной. Нарушение пуринового обмена достаточно широко распространено и по данным различных исследователей регистрируется у 5-12% обследованных. Преципитация аморфной и кристаллической мочевой кислоты во внутритубулярном аппарате почек может быть невыраженной и протекать латентно с обратимой дистрофией эпителия в проксимальной части нефрона, но с возможным разрывом базальной мембраны, миграцией интратубулярных кристаллов в интерстиций с образованием интерстициальных гранул и развитием перитубулярного воспаления. Таким образом, на ранних стадиях формирования уратной нефропатии, имеющаяся в этот период гиперурикозурия может не только приводить к рецидивирующим эпизодам острой уратной канальцевой обструкции, но и вызывать медленное, незаметное повреждение почек, которое может расцениваться как хроническая гиперурикозурическая персистирующая обструктивная тубулярная нефропатия [31]. В ряде проведенных исследований была выявлена диссоциация между минимальными клиническими проявлениями и выраженными морфологическими изменениями в почках при нарушении пуринового обмена, что подтверждает латентный характер течения уратной нефропатии [32].

В то же время доказано, что независимо от причины, усиление процессов кристаллизации может возникнуть только после альтерации почечных канальцев или как следствие хирургического вмешательства [30]. Наличие в интерстиции или в системе канальцев кристаллов любого химического состава является предпосылкой первоначального формирования камня и потенциального почечного повреждения [12]. В то же время, почечная функция может быть недооцененным фактором, который влияет на солевой состав мочи, а функциональные нарушения почек различной степени выраженности связаны, в том числе, и с определенными типами камней в почках [33].

Литература

1. Evers S. «Tableau de l'operation de la taille». A musical composition by Marin Marais (1725) describing a lithotomy // *De Historia Urologiae Europaeae*. 1998. Vol. 5. P. 235-247.
2. Мочекаменная болезнь: современные методы диагностики и лечения: руководство / Ю. Г. Аляев [и др.] ; под ред. Ю. Г. Аляева. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 216 с. : ил.
3. Nephrolithiasis: evaluation and management / Z. Z Brener // *South Med. J.* 2011. Vol. 104, suppl. 2. P. 133-139.
4. Эпидемиология МКБ в различных регионах РФ по данным официальной статистики. Материалы российской научной конференции с международным участием «Мочекаменная болезнь: фундаментальные исследования, инновации в диагностике и лечении» / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, Т. В. Солнцева [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 2 (прил.). С. 120.
5. An update and practical guide to renal stone management / N. Johri [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 116, suppl. 3. P. 159-171.
6. Daudon M. Epidemiology of urolithiasis / M. Daudon, B. Knebelmann // *Rev. Prat.* 2011 Vol. 61, suppl. 3. P. 372-378.
7. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones / J. H. Parks [et al.] // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 777-785.
8. Urine pH in renal calcium stone formers who do and do not increase stone phosphate content with time / J. H. Parks [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 130-136.
9. Brushite stone disease as a consequence of lithotripsy? / A. E. Krambeck [et al.] // *Urol. Res.* 2010. Vol. 38, № 4. P. 293-299.
10. Daudon M. Epidemiology of urolithiasis / M. Daudon, B. Knebelmann // *Rev. Prat.* 2011. Vol. 61, suppl. 3. P. 372-378.
11. An update and practical guide to renal stone management / N. Johri [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 116, suppl. 3. P. 159-171.
12. Evan A. P. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25, suppl. 5. P. 831-841.
13. Диагностика и лечение мочекаменной болезни. Что изменилось за последние 20 лет? / П. В. Глыбочко [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 2 (прил.). С. 9-12.
14. Buchholz N. N. The (soon forgotten) art of open stone surgery: to train or not to train? / N. N. Buchholz, A. Hitchings, S. Albanis // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2006. Vol. 88, suppl. 2. P. 214-217.
15. Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease / Y. Lotan // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2009. Vol. 16, № 1. P. 5-10.
16. Шилов Е. М., Фомин В. В., Швецов М. Ю. Хроническая болезнь почек // *Терапевтический архив*. 2007. № 6. С. 75-78.
17. Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. : аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии // *Нефрология и диализ*. 2009. Т. 11, № 3. С. 5-57.

18. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency / M. Gupta [et al.] // *J. Urol.* 1994. Vol. 152, suppl. 4. P. 1086-1090.
19. Moe O. W. Kidney stones: pathophysiology and medical management / O. W. Moe // *Lancet.* 2006. Vol. 367, № 9507. P. 333-344.
20. Дзеранов Н. К. Единая согласованная терминология и преемственность-путь объективизации качества и результатов лечения мочекаменной болезни: на примере дистанционной ударно-волновой литотрипсии // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011. Т. 7, № 2 (прил.). С. 36-40.
21. Тиктинский О. Л., Александров В. П. Мочекаменная болезнь. СПб. : Питер, 2000. 384 с.
22. Khan S. R. Renal tubular damage/dysfunction: key to the formation of kidney stones // *Urol. Res.* 2006. Vol. 34. P. 86-91.
23. Баранник С. В. История открытия нанобактерий // *Науки о человеке : сб. ст. III конгресса молодых ученых и специалистов.* Томск : СГМУ, 2002. С. 37-39.
24. Randall A. The origin and growth of renal calculi / A. Randall // *Ann. Surg.* 1937. Vol. 105. P. 1009.
25. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // *Цитокины и воспаление.* 2003. Т. 2, № 4. С. 3-9.
26. Вощула В. И., Владимирская Т. Э., Сугак Н. К. Морфологические изменения в почке при мочекаменной болезни // *Медицина.* 2007. № 3. С. 66-70.
27. Khan S. R., Thamilselvan S. Nephrolithiasis: a consequence of renal epithelial cell exposure to oxalate and calcium oxalate crystals // *Mol. Urol.* 2000. Vol. 4, suppl. 4. P. 305-312.
28. Kok D. J., Khan S. R. Calcium oxalate nephrolithiasis, free or fixed particle disease // *Kidney. Int.* 1994. Vol. 46, № 3. P. 847-854.
29. Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture / C. F. Verkoelen [et al.] // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274, № 5, pt. 2. – P. F958-F65.
30. Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа / Н. А. Мухин [и др.] // *Нефрология.* 1997. Т. 1, № 3. С. 7-10.
31. Satko S. G., Freedman B. I. The importance of family history on the development of renal disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004. Vol. 13, № 3. P. 337-341.
32. Effect of Renal Function on Urinary Mineral Excretion and Stone Composition / A. O. Kadlec [et al.] // *Urology.* 2011. Vol. 78, № 4. P. 744.