

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

© П.С. Бакетин¹, Р.А. Моллаев², Д.А. Мазуренко³, В.Е. Григорьев¹, Н.К. Гаджиев¹,
В.М. Обидняк⁴, А.В. Писарев⁵, Н.С. Тагиров⁶, В.А. Малхасян⁷, П.С. Петров¹, С.В. Попов¹

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург;

² ГБУ Республики Дагестан «Хасавюртовская центральная городская больница им. Р.П. Аскерханова», Хасавюрт;

³ Европейский медицинский центр (ЕМС), Москва;

⁴ СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург;

⁵ ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁶ СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург;

⁷ СПбГБУЗ Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого, Москва

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 95–105. doi: 10.17816/PED8195-105

Поступила в редакцию: 23.11.2016

Принята к печати: 30.01.2017

Мочекаменная болезнь, будучи одним из древнейших заболеваний человечества, остается до сих пор недостаточно изученной. Долгое время понимание патогенеза мочекаменной болезни объяснялось матричной, коллоидной, ионной, ингибиторной и преципитационной теориями. При этом выделение отдельных патогенетических паттернов не представлялось возможным. К тому же, несмотря на отсутствие доказательств *in vivo*, общепринятым является тот факт, что формирование нового ядра конкремента или нуклеация *de novo* возможна только при выходе за рамки границы метастабильности по камнеобразующим соединениям — и это должно быть основой для метафилактических мероприятий. К счастью, некоторый прогресс в понимании патогенеза мочекаменной болезни наметился с появлением исследований, посвященных детальному изучению метаболических особенностей пациентов-камнеобразователей, а также с появлением новейших цифровых эндоскопов. Основываясь на существующих литературных данных, можно выделить четыре основные патогенетические группы камнеобразования: рост кальцийоксалатных камней на бляшках Рэндалла у пациентов с гиперкальциемией; разрастание на заглужках протоков Беллини; формирование микролитов в просвете собирательных канальцев внутреннего мозгового слоя у пациентов с цистинурией; формирование камней в свободном растворе. Несомненно, данное разделение не окончательное и не исключает смешанных вариантов, однако уже сейчас понимание вышеописанных патогенетических вариантов поможет по-новому взглянуть на мочекаменную болезнь, а у конкретного пациента позволит повысить эффективность противорецидивных мер.

Ключевые слова: нефролитиаз; бляшки Рэндалла; заглужки протоков Беллини; первичная гипероксалатурия; гиперпаратиреозидизм.

PATHOGENIC VARIANTS OF UROLITHIASIS

© P.C. Baketin¹, R.A. Mollaev², D.A. Mazurenko³, V.E. Grigoryev¹, N.K. Gadzhiev¹, V.M. Obidnyak⁴,
A.V. Pisarev⁵, N.S. Tagirov⁶, V.A. Malkhasyan⁷, P.S. Petrov¹, S.B. Popov¹

¹ A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² R.P. Askerkhanov Central municipal hospital, Khasavyurt, Russia;

³ Urologic clinic EMC, Moscow, Russia;

⁴ St Luka Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Multiprofile Center of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

⁶ St Elisabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁷ Moscow state hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(1):95-105

Received: 23.11.2016

Accepted: 30.01.2017

The essence of Urolithiasis – one of the oldest diseases known by the mankind – is still not understood completely. For a long time the comprehension of Urolithiasis was based on matrix, colloid, ionic, inhibitory and precipitation theories. In these cases it was impossible to single out separate pathogenetic patterns. Besides, in spite of the absence of *in vivo* proofs the fact

that new concrement nucleus forming (*de novo* nucleation) is only possible outside of the stone-forming metastability range should be taken into consideration for metaphylactic purposes. Fortunately, certain progress in understanding Urolithiasis started with the onset of studies devoted to detailed scrutiny of stone-forming patients' metabolic peculiarities as well as with the introduction into clinical practice of the up-to-date digital endoscopes. Based on existing publications one may classify pathogenesis of stone-forming into 4 major groups: growth of calcium-oxalic stones on Randall's plaques in patients with hypercalciuria; excrescences on the of Bellini's ducts' "gags"; microlites forming within the internal medullar layer discharging tubules' lumen in patients with cystineuria; stones forming in free solution. There is no doubt this classification is not the final one, neither does it exclude mixed variants, however better understanding of the aforementioned pathogenic variants would facilitate a novel view at Urolithiasis and in patients with kidney stones would increase anti-relapse measures' effectiveness.

Keywords: urolithiasis; Randall's plaques; Bellini's ducts' "gags"; primary hypercalciuria; hyperparathyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонное увеличение распространенности мочекаменной болезни определяет актуальность исследований, посвященных изучению патогенеза этого заболевания [1, 2]. К сожалению, не выработана единая патогенетическая концепция, способная обосновать появление камней у всех фенотипов камнеобразователей [3]. К счастью, с увеличением количества работ, посвященных патогенезу камнеобразования, а также на основании данных послеоперационного наблюдения за камнеобразователями появилась возможность категоризировать патогенетические варианты мочекаменной болезни. Ниже представлены четыре основных механизма, охватывающих или объясняющих камнеобразование как таковое:

- рост конкрементов над «белыми» интерстициальными гидроксипатитными бляшками, или бляшками Рэндалла [7, 10, 11, 22];

- образование конкрементов над заглушками протоков Беллини (ПБ) [8, 25, 26];
- образование микролитов в собирательных канальцах внутреннего мозгового вещества почки [11];
- образование конкрементов в свободном растворе в чашечно-лоханочной системе [11, 19].

Пониманию вышеописанных механизмов камнеобразования значительно способствовали исследования *in vivo* (животные модели и т. д.) и химико-физические модели в растворе *in vitro* (кинетика кристаллизации и характер ингибирования камнеобразования). Подробно рассмотрим каждый из вышеописанных механизмов.

ОБРАЗОВАНИЕ КОНКРЕМЕНТОВ НА БЛЯШКАХ РЭНДАЛЛА

Во время эндоскопического удаления камня почки достаточно часто можно видеть камни, растущие на бляшках в области сосочков чашечек (рис. 1).

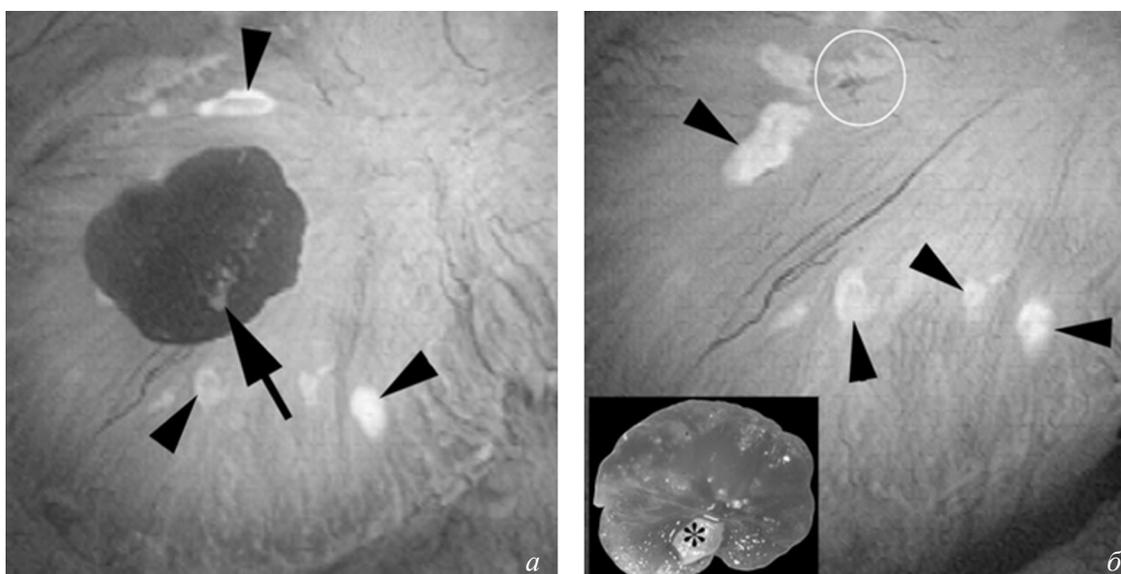


Рис. 1. Прикрепленные к бляшкам Рэндалла конкременты у идиопатических кальцийоксалатных (СаОх) камнеобразователей: а) эндоскопический вид камня СаОх, прикрепленного к верхушке почечного сосочка (на снимке отмечено стрелкой). Бляшки Рэндалла вокруг прикрепленных конкрементов (треугольники); б) сосочек после удаления камня. На вставке видна папиллярная поверхность того же камня. Небольшой участок белесоватого материала на камне – гидроксипатит, при этом сам камень на сто процентов кальцийоксалатный (отмечено звездочкой)

В 1937 г. Рэндалл [23] впервые продемонстрировал на трупах, а современная урология с помощью эндоскопической оптики подтвердила наличие «каменных» островков на сосочках, остающихся после удаления прикрепленных к ним камней, состоящих из гидроксипатита (ГА). Посредством интраоперационных эндоскопических снимков [20] и микрокомпьютерной томографии можно воссоздать точную локализацию конкремента на бляшке, с которой он был удален, и показать, что большинство конкрементов действительно росли, прикрепляясь к бляшкам. Высокую вероятность «бляшечного» происхождения также имеют и камни свободно лежащие в полостной системе почки [21].

На фоне всех пациентов с мочекаменной болезнью явно выделяется фенотип больных, у которых формирование кальцийоксалатных конкрементов происходит без каких-либо системных заболеваний, способных прямо влиять на их возникновение; такие больные определены в группу с идиопатическим кальцийоксалатным нефролитиазом [5, 6]. У большинства из них можно проследить семейный

и/или генетический характер наследования идиопатической гиперкальциурии. При этом кальцийоксалатные конкременты у этой группы пациентов образуются в основном на бляшках (см. рис. 1).

Говоря о непосредственном механизме формирования камня согласно «бляшечному» механизму, необходимо отметить, что ранняя стадия формирования бляшек берет начало на базальной мембране тонкого нисходящего сегмента петли Генле с формирования микросферулитов (с или без включения кристаллов ГА) [10], где они сливаются и формируют единый матрикс, в котором кристаллы гидроксипатита располагаются в виде изолированных «островков». На следующем этапе формирования бляшки последняя, увеличиваясь в размерах между канальцами и сосудами, примыкает к сосочковому эпителию.

Это те самые «белые бляшки», которые можно увидеть во время эндоскопической операции. При этом подобные бляшки за счет особенности уротелия могут пролобировать в полостную систему почки и быть подвержены воздействию мочи (рис. 2).

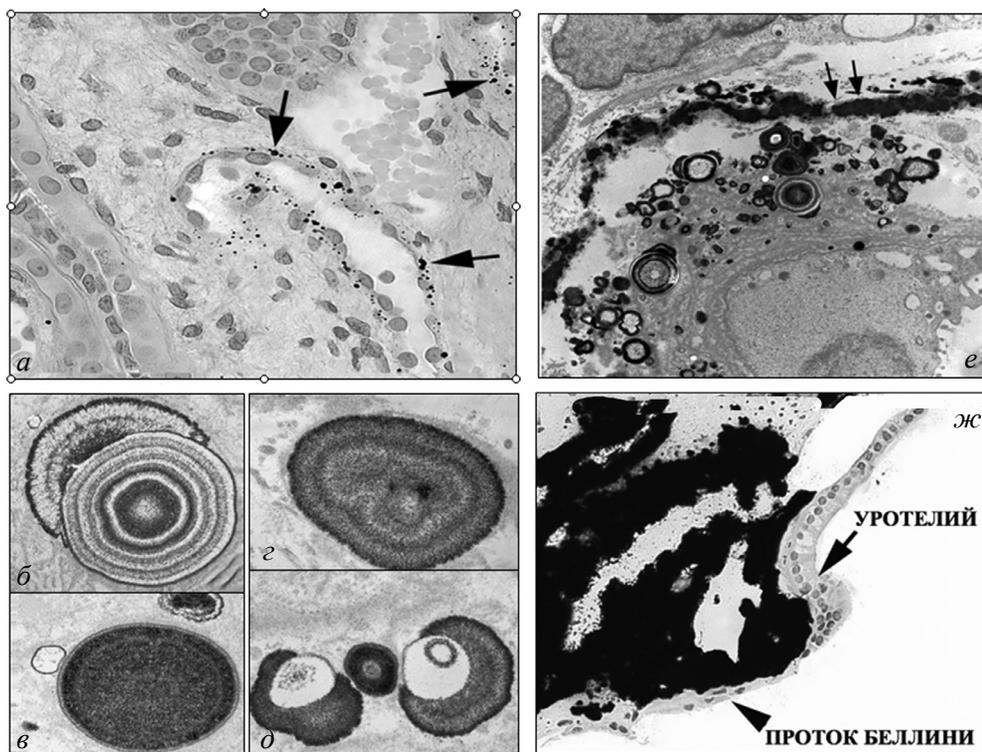


Рис. 2. Образование бляшек Рэндалла: а) гистологические препараты, демонстрирующие формирование бляшек Рэндалла (начальный этап). Стрелками указаны интерстициальные депозиты на базальной мембране тонкой петли Генле у почечного сосочка; б–д) трансмиссионная электронная микроскопия интерстициальных депозитов: множественные микросферулиты из чередующихся слоев матрикса с содержанием кристаллов и без. Единичные депозиты могут быть размерами до 50 нм. Светлые слои в сферулах отражают кристаллический материал, темные слои – матрикс; е) наибольшая концентрация кристаллических депозитов определяется вокруг петель Генле (двойные стрелки); ж) распространение кристаллических депозитов в близлежащее интерстициальное пространство, вплоть до уротелия чашечек. Нарушение уротелиального слоя с локусами интерстициальных отложений, контактирующих с мочой, приводит к разрастаниям, минерализации и камнеобразованию

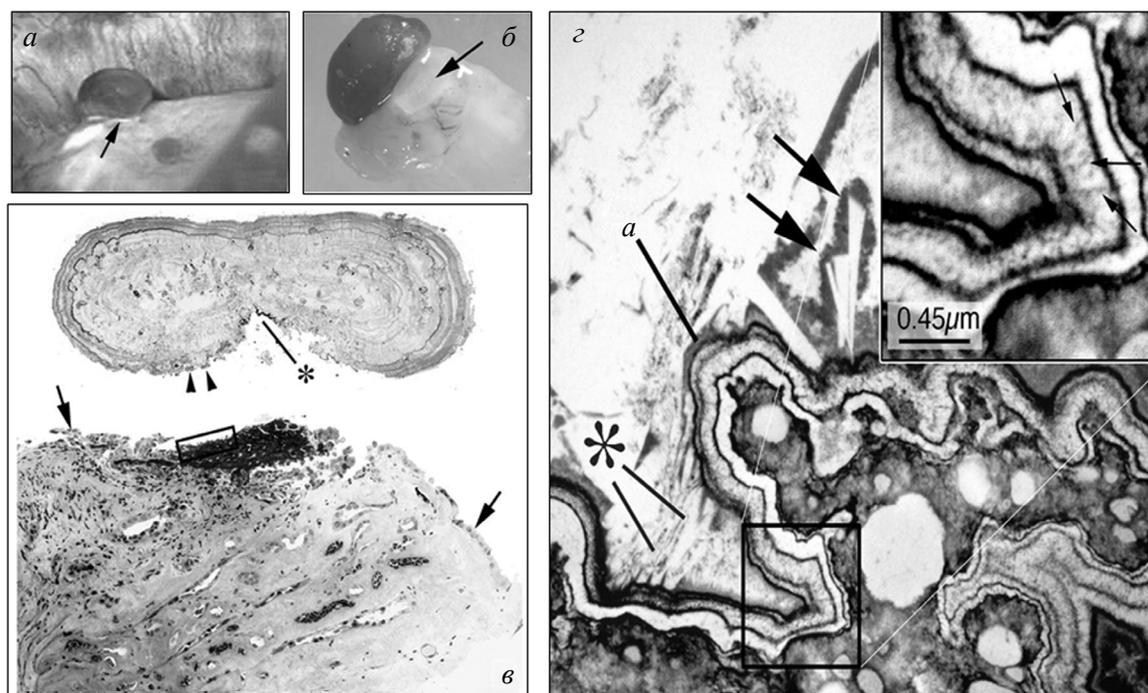


Рис. 3. Ультраструктурные особенности мест прикрепления конкрементов в почках у пациентов с идиопатическими кальцийоксалатными конкрементами: а) эндоскопический вид конкремента размером 0,5 мм, прикрепленного к верхушке почечного сосочка на бляшке Рэндалла (стрелка); б) биоптат того же конкремента с подлежащими тканями; в) тот же комплекс ткань — конкремент после деминерализации. Обратите внимание, что конкремент отделен от подлежащей ткани (прямоугольник). Часть ткани все еще осталась в камне (звездочка), двойными стрелками обозначен клеточный детрит. Одной стрелкой указаны участки сохранившегося уротелия на почечных сосочках; г) бляшки Рэндалла (внизу справа), покрытые многослойными лентообразными структурами, состоящими из кристаллов и матрикса (вставка вверху справа). В очаге а определяются небольшие (звездочка) и крупные (стрелки) кристаллы, погруженные в мочу

При этом речь идет об экспозиции мочой не кристаллов гидроксиапатита, но матрикса, в котором они находятся. Особенности обрастания камнем бляшки можно видеть, если получить мелкий камень с его тканевой основой (рис. 3) [12]. Зона нарастания камня на бляшке с самим камнем демонстрируют расхождение уротелия и отделение некоторых бляшек от ткани у основания камня. При визуализации бляшки методом трансмиссионной электронной микроскопии в нижнем правом углу заметны белые очажки гидроксиапатита внутри «бляшечного» матрикса. Сама бляшка окаймлена мантией из разрушенного матрикса и кристаллов гидроксиапатита.

Самый глубокий слой матрикса (вставка в верхнем правом углу) содержит протеины Тамма–Хорсфалла — свидетельство того, что матрикс бляшки изначально был покрыт органическим матриксом мочевого происхождения [12], так как интерстициальный матрикс в норме не имеет доступа к протеинам Тамма–Хорсфалла [17]. Как будто повторяя за частицами бляшек, кристаллы гидроксиапатита нуклеируют в чередующихся слоях матрикса — некоторые свободны от кристаллов, некоторые нет.

На границе с мочой кристаллы смещаются в полость чашек и формируют основу-островок для будущего камня.

Начальные ядра (микросферулиты) бляшек формируют в коллагене три типа базальной мембраны тонкого сегмента петли Генле. Опыты на животных продемонстрировали, что жидкость, содержащаяся в просвете тонкого сегмента петли, перенасыщена фосфатом кальция в виде брушита. Несмотря на отсутствие информации по ионному составу интерстиция, эпителий тонкого сегмента практически непроницаем для кальция [18]. Но при идиопатической гиперкальциурии, проявляющейся повышенным поступлением кальция из проксимальных канальцев [2], а также после еды, так называемая постпрандиальная гиперкальциурия [28], пересыщение фосфатом кальция интратубулярной жидкости может наблюдаться в течение всего дня, что в свою очередь может создавать предпосылки для формирования кристаллосодержащих микросферул и образования бляшки Рэндалла. Пока сосочковый эпителий остается интактным, бляшка защищена от воздействия мочи, но как только возникают

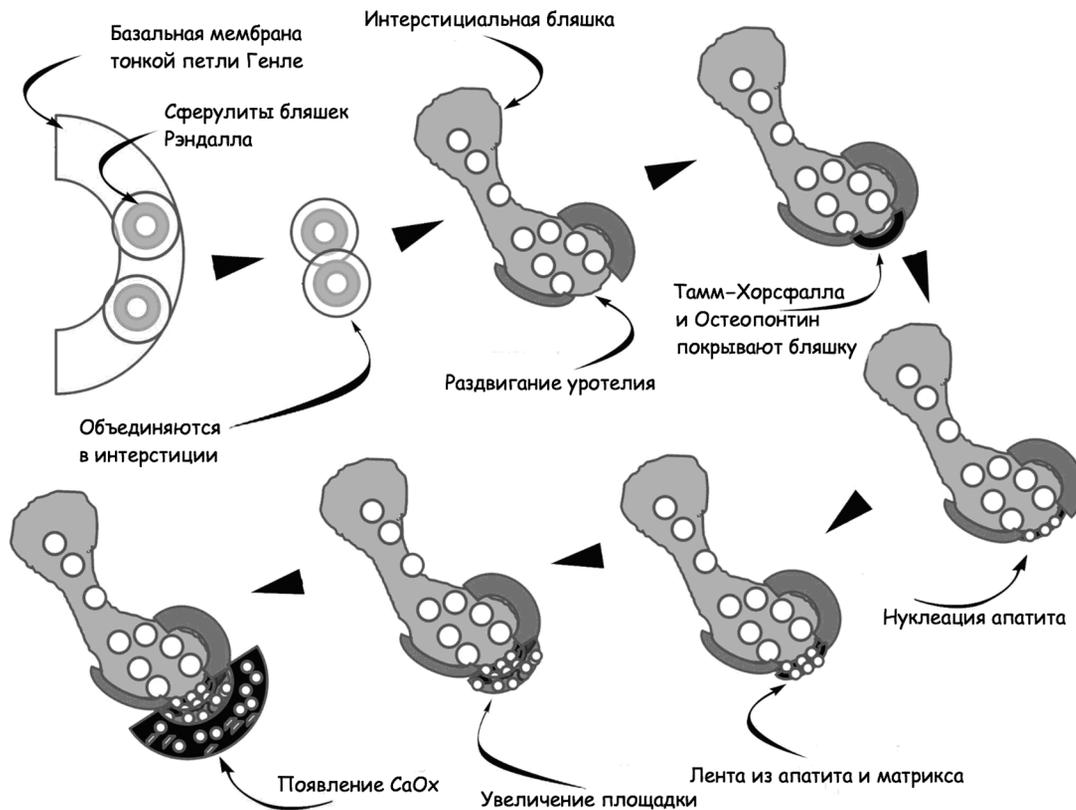


Рис. 4. Схематическая последовательность формирования камня на бляшке Рэндалла

повреждения и контакт с мочей, появляются предпосылки для нуклеации, что составляет основу для разрастания будущего камня. Схематическая последовательность формирования бляшки Рэндалла и камня над ней отображена на рис. 4.

На сегодняшний день остается немало важных вопросов: образуются ли частицы непосредственно на базальной мембране коллагена 3-го типа, и если так, то где именно на молекуле? Реагирует ли клетки тонкого сегмента петли Генле на присутствие частиц в базальной мембране через экспрессию новых белков? Какие факторы могут привести к нарушению уротелиального барьера? Самым загадочным все же остается процесс перехода нуклеации от гидроксипатита в кальций оксалат. Возможно, причина в изменении pH, который меняется в пределах матрикса по мере его отдаления от тканей. Возможно изменяется и сам матрикс. Почему вообще появляется CaOx? Почему, как правило, начальный ГА не прогрессирует до ГА конкрементов? Хотя разрастание на бляшке возникает и у людей, у которых образуются бруштитные или ГА-конкременты [4, 16], их фенотипы все же отличаются от идиопатических кальцийоксалатных камнеобразователей, при этом процесс образования камней у них существенно отличается, так же как и нарастание CaOx возможно на бляшках и у пациентов с первичным гиперпа-

ратиреозом, после илеостомии и с резецированной тонкой кишкой [13–15].

Пациенты с такими системными заболеваниями не имеют семейной предрасположенности к мочекаменной болезни (МКБ) в отличие от пациентов с идиопатическим кальцийоксалатным камнеобразованием, пациентов с идиопатическими бруштитными (БР) и ГА-конкрементами. Различия в составе бляшек, матриксе и прочих деталях, возможно, могли бы дать объяснение.

ЗАКУПОРКА ПРОТOKОВ БЕЛЛИНИ

Не редко у пациентов с МКБ встречается закупорка протоков Беллини (ПБ), но роль этого явления в качестве источника конкрементов еще не доказана. Естественно предположить, что область этих «пробок», постоянно контактирующая с мочой с высоким насыщением CaOx и кальцием фосфата (CaP), будет в значительной степени способствовать нуклеации ГА и CaOx, становясь основой зарождающихся конкрементов [22], которые впоследствии отсоединятся и превратятся в клинически значимые камни, подлежащие удалению. Столь привлекательная формулировка, к сожалению, имеет довольно скудные доказательства. Хирурги видят заглушки Беллини как дилатированные и заполненные кристаллами протоки Беллини. Иногда кристаллы ра-

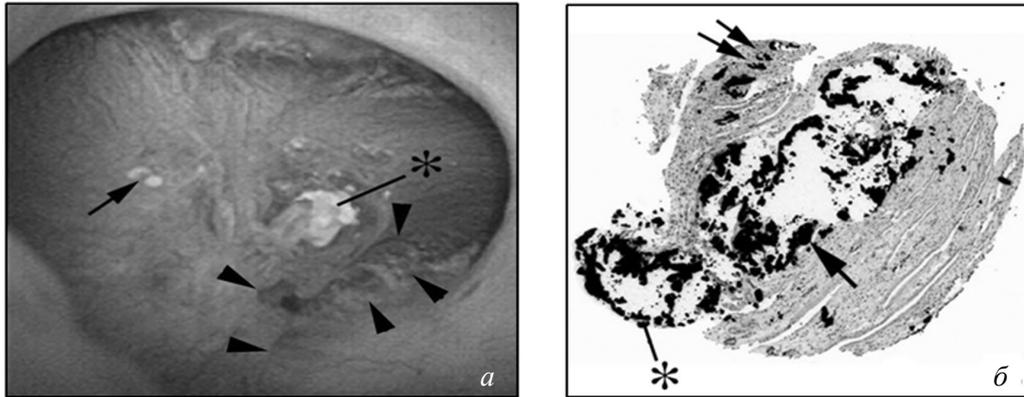
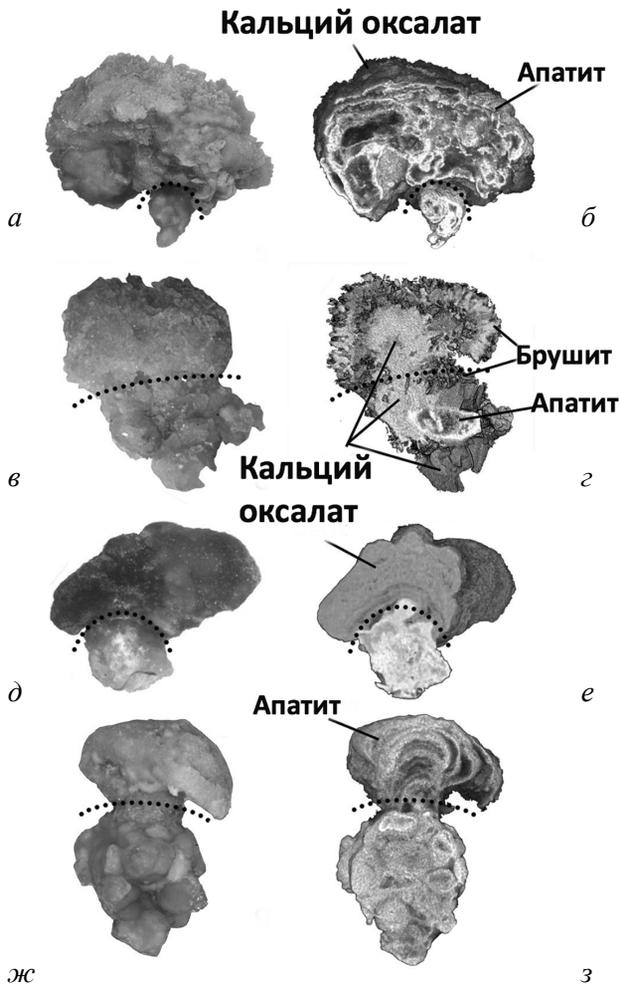


Рис. 5. Вид заглушек Беллини у пациентов с брушитными конкрементами: а) эндоскопический вид почечного сосочка. Можно видеть впячивания (треугольники) на сосочке, чего не бывает у пациентов с СаОх-конкрементами. Как и у пациентов с СаОх-камнями, на почечных сосочках пациентов с брушитными конкрементами также могут визуализироваться бляшки Рэндалла (стрелка), хоть и в меньшем количестве. На сосочках заметны отложения кристаллов желтоватого цвета в области отверстий протоков Беллини (звездочка). Эти протоки, как правило, расширены и иногда наполнены кристаллами, которые выступают за пределы протоков и могут рассматриваться как основа для прикрепления конкрементов; б) биоптат кристаллических отложений в почечных сосочках (окраска по методу Ясуэ). Стрелками отмечены отложения кристаллов в просвете собирательных канальцев мозгового вещества рядом с петлями Генле. Кристаллические отложения значительно расширяют просвет этих канальцев и индуцируют повреждения клеток вплоть до обширного некроза. Вокруг мест интралюминальных отложений определяются воспаление и интерстициальных фиброз



стут над заглушками в просвет чашечно-лоханочной системы (рис. 5 а, б).

У пациентов с ГА- и БР-конкрементами наблюдаются округлые разрастания на местах закупоривания — обычно около 1–2 мм (рис. 6, а–д). Такие разрастания в дальнейшем могут отрываться и увеличиваться в почечных чашках до 3 мм и более. С помощью высокоразрешающих микро-КТ-изображений (см. рис. 6) было доказано, что у ГА-пациентов эти «пробки» и разрастания состоят из ГА (см. рис. 6, а, б), в то время как у БР-пациентов базис конкрементов может содержать СаОх, БР и ГА с тонким поверхностным слоем СаОх (см. рис. 6, в, г). Поэтому вполне закономерны

Рис. 6. Снимки заглушек Беллини: а, в, д, ж) световая микроскопия с участками разрастаний у пациентов с апатитными, брушитными конкрементами, после илеостомии и с первичным гиперпаратиреозом соответственно; б, г, е, з) микро-КТ в 3D-формате представленных камней. Пунктирная линия разграничивает заглушки и разрастания. Состав заглушек у пациентов с апатитными (а, б) конкрементами и с первичным гиперпаратиреозом (ж, з) целиком состоит из апатита. Заглушки у пациентов с брушитными камнями (в, г) представляют собой смесь брушита, апатита и СаОх, в то время как у пациентов с илеостомией (д, е) — из апатита и уратов. Разрастания у пациентов с апатитным камнеобразованием и пациентов с первичным гипертиреозом состоят преимущественно из концентрических слоев апатита, полностью из СаОх — у пациентов с илеостомией и смесью СаОх и брушита — у пациентов с брушитным камнеобразованием

было бы предположить, что ГА- и БР-конкременты появляются на «заглушках», однако доказательств этому на сегодняшний день нет.

Возникает естественный вопрос: как же определить, что камень возник именно как разрастание над заглущкой Беллини? Один из способов доказать этот тезис — показать, что конкремент, прикрепленный к сосочку, прикреплен не к белой бляшке, а к заглущке Беллини. Это можно видеть во время операции, когда хорошо видны поля прикрепления конкрементов к дилатированным протокам Беллини. Кроме того, на удаленных камнях в области прикрепления должны остаться следы заглущек.

МЕХАНИЗМЫ РАЗРАСТАНИЙ НА ЗАГЛУШКАХ

Одним из малоизученных на сегодняшний день остается вопрос разрастаний на заглущках, несмотря на признание Рэндаллом наличия этого процесса [24]. Факторы, контролируемые разрастание заглущек Беллини, следующие: состав заглущек, значения сверхнасыщения мочи камнеобразующими соединениями, а также молекулы мочи, осаждающиеся над заглущками и создающие матрикс для последующего разрастания. Что это за молекулы, пока неизвестно. Но работы в этом направлении ведутся.

Для объяснения состава заглущек и состава разрастаний самого по себе сверхнасыщения камнеобразующих соединений явно не достаточно. Например, пациенты с БР- и ГА-камнеобразованием

имеют высокие показатели сатурации СаР в моче, однако заглущки у пациентов с БР-камнеобразованием состоят из БР, СаОх и ГА, в то время как у группы с ГА-камнеобразованием — только из ГА. В то же время разрастания на заглущках из БР — это брусит и СаОх, а на заглущках из ГА — это ГА.

ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСОЧКОВ

Генез конкрементов предполагает, помимо закупорки ПБ, сопутствующие повреждения сосочков. Процесс повреждения сосочка заглущками очевиден. Этот процесс затрагивает эпителий канальцев, вплоть до полного его уничтожения, так что кристаллы прикрепляются непосредственно к базальной мембране канальцев; сами протоки при этом могут дилатироваться до 20-кратного размера. Вокруг заглущек заметны фиброз и экспрессия гиалуроновой кислоты — как признак повреждения, даже в эпителии незначительно вовлеченных канальцев, а иногда и в эпителии нормальных канальцев, расположенных рядом [27]. У некоторых пациентов закупорка распространяется и во внутренние медуллярные собирательные канальцы (ВМСК). Заглущки ВМСК выглядят как желтые цилиндры или желтые бляшки.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА

В корковом веществе пациентов группы идиопатических камнеобразователей патологии практически не выявлено (рис. 7), в то время как у пациен-

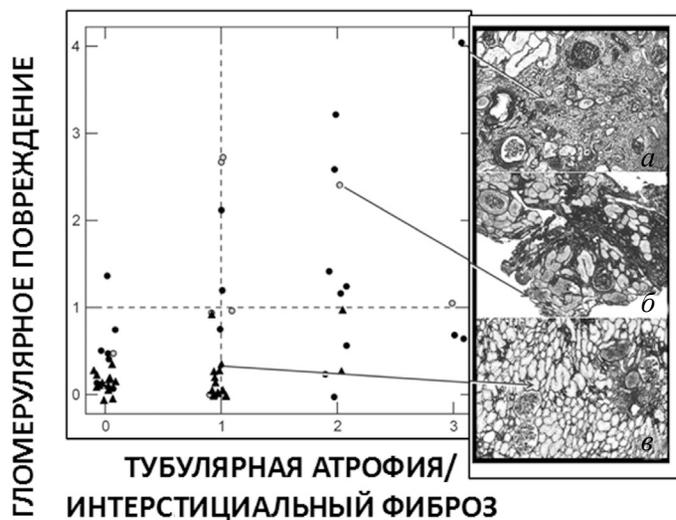


Рис. 7. Кортикальный интерстициальный фиброз, атрофия канальцев и гломерулосклероз у пациентов с бруситными камнями (черные круги), с апатитными камнями (светлые кружки) и у пациентов с идиопатическими кальцийоксалатными камнями (черные треугольники): из 30 кортикальных биоптатов только у 2 пациентов с идиопатическими кальцийоксалатными камнями зафиксированы интерстициальные изменения по шкале выше 1 балла, и не выявлено ни одного случая тяжелого гломерулярного поражения выше 1 балла, значительные кортикальные повреждения зафиксированы у 4 из 11 пациентов с апатитными конкрементами и у 12 из 25 пациентов с бруситными конкрементами

тов с ГА- и БР-конкрементами часто имеет место фиброз, который может быть следствием загишек. При этом повреждение коркового вещества находят у всех пациентов с загишками Беллини. Механизмы повреждения остаются неясными.

МЕХАНИЗМЫ ЗАКУПОРКИ ПРОТОКОВ БЕЛЛИНИ И ВНУТРЕННИХ МЕДУЛЛЯРНЫХ СОБИРАТЕЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Механизм формирования загишек протоков Беллини до сих пор не определен. Возможно, перенасыщение стимулирует кристаллизацию, а повреждение канальцевых клеток способствует экспозиции участков богатых гиалуроном базальной мембраны к внутриканальцевой жидкости, из которой и могут осажаться и формироваться кристаллы. Это было доказано на человеческом организме путем исследований процесса кристаллизации в корковом веществе трансплантированных почек [23], но, кроме одного исследования (пациенты с первичной гипероксалурией, 1-й тип, и пациенты с кальцийоксалатными камнями после шунтирующей операции по поводу ожирения), ни одного подобного процесса в сосочке описано не было.

Диапазон клинических фенотипов пациентов с конкрементами, возникшими на загишках протоков Беллини, широкий. Они есть и у идиопатических кальцийоксалатных мочекаменных образований, но состав их еще не определен. У пациентов с ГА- и БР-конкрементами почти всегда видны загишки, так же как они могут быть и у пациентов с илеостомией или первичным гиперпаратиреозом. У пациентов с дистальным канальцевым почечным ацидозом после резекции тонкой кишки, с ожирением, шунтированием, цистинурией и первичной гипероксалурией 1-го типа [27, 10] также можно наблюдать загишки, но реже.

Состояние насыщения мочи мочеобразующими веществами легко измерить, и есть некоторые данные, связывающие формирование загишек протоков Беллини и кальцийфосфатных камней

с высоким рН мочи, но перенасыщение недостаточное объяснение для такого различия кристаллов, найденных в загишках и в разрастаниях. У пациентов с илеостомами загишки вообще состоят из уратов и ГА, а рН мочи сохраняется около пяти, так что движущие силы одновременно для уратных солей и ГА отсутствуют. Резекция тонкой кишки приводит к образованию загишек из ГА, несмотря на высокое насыщение CaOx и низкое CaP . Это правда, что значения перенасыщения связаны с возможным формированием соответствующих конкрементов, например насыщение CaP с ГА- или БР-конкрементами, но связь с образованием загишек столь мала у пациентов с илеостомами или после резекции кишечника, что данный процесс должен контролироваться иными механизмами. При дистальном канальцевом ацидозе (ДКА) 1-го типа, отличающимся кальцийфосфатным мочекаменным образованием [9], может наблюдаться массивное формирование загишек, состоящих преимущественно из ГА, тогда как насыщение CaP мочи не такое высокое, как у пациентов с БР-камнями, у которых количество загишек Беллини значительно меньше.

КАМНИ ВНУТРЕННИХ МЕДУЛЛЯРНЫХ СОБИРАТЕЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Неприкрепленные микролиты в дилатированных ВМСК можно было наблюдать вплоть до настоящего времени только при цистинурии (рис. 8). Микролиты цистина около 1–2 мм в диаметре могут присутствовать в дистальных концах ВМСК и легко удаляются лазером (см. рис. 8, а, б).

Протоки Беллини могут быть закупорены цистинными кристаллами, но без крепления загишек к канальцам, поэтому эти загишки могут быть удалены без особых усилий, и при этом эпителий остается неизменным [11]. Это отличает их от прочих загишек протоков Беллини. Так как они круглые и не прикреплены к стенкам канальцев, то формирование в свободном растворе очевидное объяснение для мочекаменного образования при цистинурии.

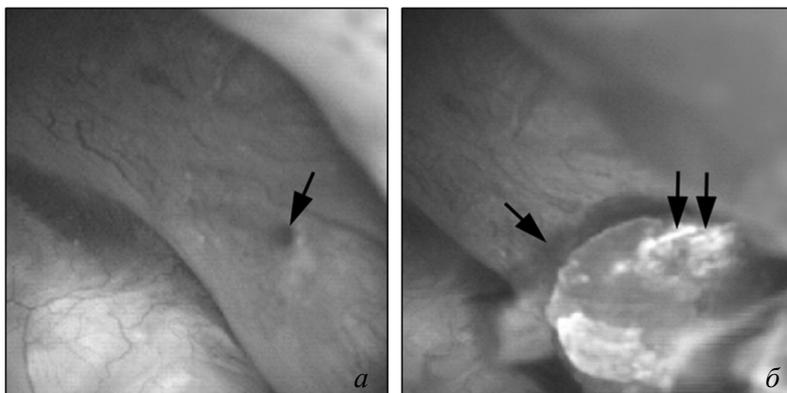


Рис. 8. Эндоскопическое вскрытие внутренних медуллярных собирательных канальцев с удалением протокового конкремента у пациента с цистинурией: а) в дистальных концах внутренних медуллярных собирательных канальцев находятся цистинные микролиты, легко определяемые во время ретроградной нефролитотрипсии под уретером, и выглядят как затемнение (стрелка) в области расширенного протока; б) лазерное рассечение выводного отверстия канальца приводит к легкому вымыванию микролитов из просвета внутренних медуллярных собирательных канальцев

ОБРАЗОВАНИЕ КОНКРЕМЕНТОВ В СВОБОДНОМ РАСТВОРЕ

В хирургической практике довольно часто обнаруживаются свободно лежащие в полостной системе почки камни, даже без намека на их открепление от сосочка. Имеются в виду камни СаОх при ПГ 1-го типа после шунтирующих операций по поводу ожирения, большинство БР- и ГА-камней и все цистиновые камни (рис. 9). В случае с микролитами в ВМСК при цистинурии застой мочи действует как питательная среда для камнеобразования. Также возможен рост камня после нуклеации при условии нарушения оттока мочи. Эти мысли если не полностью, то частично подтверждают гипотезу заглушек, согласно которой эти микрочастицы задерживаются в дистальных отделах канальцев и увеличиваются в размерах. Несомненно, множество различных кристаллов образуются в моче, подтверждение чему мы находим в многочисленных анализах мочи. Но проблема в том, что никто из нас никогда не наблюдал превращения этих кристаллов в конкременты, хотя эта идея давно уже витает в воздухе. У нас попросту не хватает весомых экспериментальных подтверждений либо опровержений этой гипотезы, без чего она остается всего лишь теорией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, несмотря на то что патогенез мочекаменной болезни все еще остается малоизученным, распределение механизмов в группы на основании имеющихся данных позволяет обобщать различные фенотипы камнеобразователей, таким образом создавая благоприятные предпосылки и условия для дальнейшего поиска механизмов и разработки адекватных противорецидивных мер метафилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении

коралловидного нефролитиаза // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – № 4. – С. 183–186. [Vasil'ev AG, Komjakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithotripsy in treatment of staghorn urolithiasis. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2009;(4):183-186. (In Russ.)]

2. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 30–33. [Tagirov NS, Nazarov TH, Vasil'ev AG, et al. Combined PCNL and URS in urinary stone disease treatment. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2012;(4):30-33. (In Russ.)]
3. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 3. – С. 17–21. [Trashkov AP, Vasil'ev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic treatment of urolithiasis in different rat models. *Eksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2015;78(3):17-21. (In Russ.)]
4. Asplin JR, Parks JH, Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1997;52:1602-8. doi: 10.1038/ki.1997.491.
5. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305:F592-9. doi: 10.1152/ajprenal.00116.2013.
6. Evan AP, Lingeman J, Coe F, et al. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2007;71:795-801. doi: 10.1038/sj.ki.5002113.
7. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement

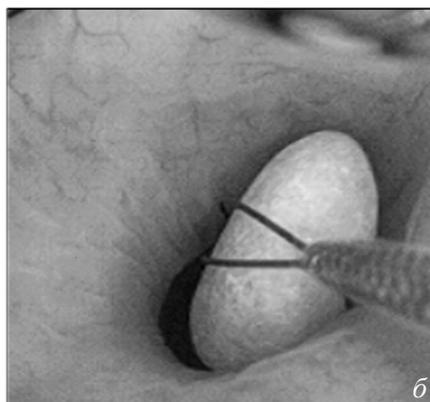


Рис. 9. Цистиновые конкременты: а) свободно лежащие конкременты – эндоскопический вид; б) цистиновые камни, абсолютно гладкие, овальной формы, имеют гомогенную желтую окраску

- membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest.* 2003;111:607-16. doi: 10.1172/JCI17038.
8. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005;67:576-91. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67114.x.
 9. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2006;69:1313-8. doi: 10.1038/sj.ki.5000238.
 10. Evan AP, Coe FL, Gillen D, et al. Renal intratubular crystals and hyaluronan staining occur in stone formers with bypass surgery but not with idiopathic calcium oxalate stones. *Anat Rec (Hoboken).* 2008;291:325-34. doi: 10.1002/ar.20656.
 11. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int.* 2006;69:2227-35. doi: 10.1038/sj.ki.5000268.
 12. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken).* 2007;290:1315-23. doi: 10.1002/ar.20580.
 13. Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Renal histopathology and crystal deposits in patients with small bowel resection and calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2010;78:310-7. doi: 10.1038/ki.2010.131.
 14. Evan AP. Histopathology predicts the mechanism of stone formation. *AIP Conf Proc.* 2007;900:15-25. doi: 10.1063/1.2723555.
 15. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Intra-tubular deposits, urine and stone composition are divergent in patients with ileostomy. *Kidney Int.* 2009;76:1081-8. doi: 10.1038/ki.2009.321.
 16. Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Contrasting histopathology and crystal deposits in kidneys of idiopathic stone formers who produce hydroxy apatite, brushite, or calcium oxalate stones. *Anat Rec (Hoboken).* 2014;297:731-48. doi: 10.1002/ar.22881.
 17. Gokhale JA, McKee MD, Khan SR. Immunocytochemical localization of Tamm-Horsfall protein in the kidneys of normal and nephrolithic rats. *Urol Res.* 1996;24:201-9. doi: 10.1007/BF00295893.
 18. Jamison R, Frey N, Lacy F. Calcium reabsorption in the thin loop of Henle. *Am J Physiol (Leg Content).* 1974;227.
 19. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int.* 1994;46:847-54. doi: 10.1038/ki.1994.341.
 20. Miller NL, Gillen DL, Williams JC, et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU Int.* 2009;103:966-71. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08193.x.
 21. Miller NL, Williams JC, Evan AP, et al. In idiopathic calcium oxalate stone-formers, unattached stones show evidence of having originated as attached stones on Randall's plaque. *BJU Int.* 2010;105:242-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08637.x.
 22. Parks JH, Coward M, Coe FL. Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1997;51:894-900.
 23. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int.* 2009;103:1238-46. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08170.x.
 24. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.* 1937;105:1009-27. doi: 10.1097/0000658-193706000-00014.
 25. Verkoelen C, Verhulst A. Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention. *Kidney Int.* 2007;72:13-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002272.
 26. Vermeulen CW, Lyon ES, Fried FA, et al. Mechanisms of genesis and growth of calculi. *Am J Med.* 1968;45:684-92. doi: 10.1016/0002-9343(68)90204-0.
 27. Worcester EM, Evan AP, Coe FL, et al. A test of the hypothesis that oxalate secretion produces proximal tubule crystallization in primary hyperoxaluria type I. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305:F1574-84. doi: 10.1152/ajprenal.00382.2013.
 28. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Evidence for increased postprandial distal nephron calcium delivery in hypercalciuric stone-forming patients. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295: F1286-94. doi: 10.1152/ajprenal.90404.2008.

◆ Информация об авторах

Петр Сергеевич Бакетин — врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: pyotr-baketin@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Petr S. Baketin — urologist, Department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pyotr-baketin@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Рашид Анварович Моллаев – врач-уролог. ГБУ Республики Дагестан «Хасавюртовская центральная городская больница им. Р.П. Аскерханова». E-mail: r_mollaev@mail.ru.

Денис Александрович Мазуренко – канд. мед. наук, заместитель руководителя. Европейский медицинский центр EMC, урологическая клиника, Москва. E-mail: d.a.mazurenko@gmail.com.

Владислав Евгеньевич Григорьев – врач-уролог, отделение урологии, клиника № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: vladislav.grigorev@outlook.com.

Нариман Казиханович Гаджиев – врач-уролог, отделение урологии, клиника № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Владимир Михайлович Обидняк – врач-уролог, отделение урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: v.obidnyak@gmail.com.

Алексей Вячеславович Писарев – врач-уролог, кафедра урологии. ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com.

Наир Сабирович Тагиров – канд. мед. наук, врач-уролог. СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Виген Андреевич Малхасян – канд. мед. наук, врач-уролог. Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого. Ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Сергей Борисович Петров – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением урологии, клиника № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

Сергей Валерьевич Попов – д-р мед. наук, главный врач. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: doc.popov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Rashid A. Mollaev – urologist. Askerkhanov Central municipal hospital, Khasavyurt, Russia. E-mail: r_mollaev@mail.ru.

Denis A. Mazurenko – urologist, MD, PhD. Vice Director of Urologic Clinic. EMC, Moscow. E-mail: d.a.mazurenko@gmail.com.

Vladislav E. Grigoryev – urologist, Department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladislav.grigorev@outlook.com.

Nariman K. Gadzhiev – urologist, Department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Vladimir M. Obidnyak – MD, urologist. Department of Urology. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: v.obidnyak@gmail.com.

Alexey V. Pisarev – MD, urologist, Department of Urology. St Petersburg Multiprofile Center, Ministry of Health of Russian Federation, St Petersburg. E-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com.

Nair S. Tagirov – MD, PhD, urologist. St Petersburg St Elisabeth City Hospital, St Petersburg. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Vigen A. Malkhasyan – MD, PhD, urologist. Moscow State Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow. Assistant, Department of Urology. Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Sergey B. Petrov – urologist, MD, Professor. Head of department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

Sergei V. Popov – MD, PhD, Dr Med Sci, Head Doctor. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: doc.popov@gmail.com.