

Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании

Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone formation

A.A. Kalabekov, A.V. Kazachenko, V.V. Ivashchenko

In this review we analyze the role of exogenic and endogenic risk factors of nephrolithiasis and their link to dysfunction of renal tubules and discuss cell membrane pathology, lipid peroxidation, ischemia and hypoxia of the kidneys, as well as hormonal balance and renal innervation with regard to urine lithogenic properties.

Important is the secondary character of anionic and cationic disturbances of the urine from the renal clearance of sodium. Active transport of sodium with membrane Na⁺-ATPase is key event for calcium, phosphates and urates reabsorption, concentration of which define the lithogenic properties of the urine.

Our analysis shows that type of renal tubular dysfunction determines the stone composition, and vice versa chemical composition of stone is a key to the level of the tubular dysfunction and to the role of the different tubular structures and collective ducts in the stone formation. Perspectives of the prophylaxis and metaphylaxis of the nephrolithiasis are linked to the improvement of the function of renal tubules during the activation of lipid peroxidation, which leads to energodeficiency state, increases the oxygen metabolism, level of the energetic supply to the cells, decreases the catabolism of purines and calcium concentration in urine.

А.А. Калабеков, А.В. Казаченко, В.В. Иващенко

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

СИСТЕМНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЛИТОГЕНЕЗА

На современном этапе нефролитиаз относится к заболеваниям обмена веществ со сложными физико-химическими процессами, происходящими в организме человека и в мочевой системе в частности [1]. В связи с увеличением заболеваемости в индустриально развитых странах некоторые исследователи относят мочекаменную болезнь к болезням цивилизации [2, 3, 4]. Более 200 различных заболеваний и патологических состояний может сопровождаться образованием конкрементов в органах мочевой системы [5]. Уровень жизни, характер питания, диетические пристрастия, культовые ограничения, климатические факторы – все это может оказывать влияние на образование камней в почках. Инфекция мочевых путей, аномалии развития мочевой системы, нарушение адекватного пассажа мочи по мочевым путям – общепризнанные факторы риска камнеобразования [6, 7, 8].

Теоретически процессы нефролитиаза описываются теориями формального и каузального генеза камнеобразования [1], которые включают в себя законы кристаллизации мочевых солей и изучение литогенного влияния экзогенных и эндогенных факторов риска. Около 80% больных нефролитиазом имеют кальциевые конкременты (оксалаты, фосфаты), 10% пациентов обна-

руживают уратные камни в мочевой системе, у оставшихся 10% больных находят инфекционные конкременты (преимущественно фосфаты кальция), цистиновые и камни другого химического состава [9].

Факторы риска нефролитиаза сложны и неоднозначны. Так, по данным различных авторов, у 40-70% больных с кальциевыми камнями в мочевой системе не было выявлено ведущего фактора риска – гиперкальциурии [10, 11], у 11-36% больных с мочекаменной болезнью не удалось выявить никаких метаболических нарушений литогенного характера [12, 13, 14]. По данным D.G. Assimos и R.P. Holmes увеличение в пищевом рационе доли продуктов богатых содержанием кальция снижает риск камнеобразования [15]. В связи с этим ряд авторов считает физиологически обоснованным употребление с пищей 1000-1200 мг кальция в сутки [16,17]. Кальций способен выводить избыток оксалатов из просвета желудочно-кишечного тракта, что является благоприятным фактором с точки зрения профилактики нефролитиаза.

Парадоксальная картина складывается при анализе заболеваемости уратным нефролитиазом. В большинстве случаев уратные камни образуются у пациентов без нарушения метаболизма мочевой кислоты и с низким уровнем уратов в моче [18, 19, 20]. Однако почти все больные уратным нефролитиазом характеризуются гиперурикемией и низким значением показателя рН мочи. Общепризнано, что при низких зна-

чениях рН мочи риск возникновения уратного нефролитиаза значительно увеличивается [21, 22, 23].

Фосфатные камни в мочевой системе образуются на фоне гиперкальциурии, низкого объема мочи, низкого содержания цитрата в моче и рН мочи более 6,8 [24]. Различают 6-8 разновидностей фосфатных камней, среди которых наиболее часто встречаются струвит (трипельфосфат) и карбонат апатит [25-28]. Следует обратить внимание на то, что среди рецидивных камней наиболее часто встречаются фосфатные камни у больных с хронической инфекцией и с эпизодами нарушения пассажа мочи по мочевым путям [29].

Среди всего многообразия факторов риска различных видов нефролитиаза, заболеваний сопровождающихся процессом камнеобразования в мочевой системе, всевозможных сочетаний неблагоприятных экзогенных и эндогенных причин литогенеза, нарушений показателей гомеостаза, выходящих за пределы физиологической нормы, одна общая особенность объединяет все эти явления, без которой не образуется ни одного камня и которая заключается в том, что литогенез происходит при участии почек. Тезис о том, что в здоровых почках камней не образуется, позволяет большей части населения планеты надеяться на благоприятный прогноз. Таким образом, исследование причинно следственных связей функциональных способностей почек и литогенеза и, особенно, роли почечных канальцев в продуцировании камней, представляет собой методологически обоснованный подход к изучению причин нефролитиаза.

Изучение связи процесса камнеобразования с нарушением фильтрационной, реабсорбционной, концентрирующей функций почек в условиях воздействия социальных факторов и изменения стиля жизни населения современного мира [30, 31], идиопатических процессов образования кальций-оксалатных камней у 70-85% пациентов при отсутствии факторов риска литогенеза [32-34],

дисбаланса между промоторами и ингибиторами образования мочевых камней [35, 36], при перенасыщении мочи солями различной природы [37], при выявленной адгезии микрокристаллов на поверхности эпителия сосочков и чашечек [38-42] представляет научный интерес. По-видимому, в рамках такой причинно-следственной связи следует рассматривать роль мембранной патологии функционально активных клеток почечных канальцев и клубочков, активации процессов перекисного окисления мембранных липидов, ишемии и гипоксии почечных канальцев, коркового и мозгового вещества почек и интерстиция в патогенезе мочекаменной болезни. Особое внимание целесообразно уделить системным процессам, происходящим в организме человека: стресс, дистресс, ишемия и гипоксия, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, системная активация перекисного окисления мембранных липидов, хроническая интоксикация, голодание.

Системные реакции организма, как правило, изначально имеют защитно-приспособительную направленность и выстраивают иерархию задач в регуляции наиболее значимых метаболических процессов, происходящих в организме. В ряде случаев системные процессы являются следствием общего воздействия экзогенных факторов различной природы: дефицит кислорода, ионизирующая радиация, невесомость, действие ядов и отравляющих веществ, лекарственных препаратов. Изучая системные процессы, мы получаем возможность исследовать процессы гиперкатаболизма, гормональные дисфункции, водно-электролитные нарушения, гиперферментурию и их влияние на процессы образования камней в почках.

ТУБУЛОПАТИИ С ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЕЙ

Тубулопатия – это термин, обозначающий наличие врожденного

или приобретенного дефекта канальцевых функций почек (секреция, реабсорбция, диффузия) и нарушение обмена веществ, соответствующего характеру дефекта. Учитывая, что 80% камней, образующихся в органах мочевой системы, состоят из оксалата или фосфата кальция, факторам риска кальциевого нефролитиаза придается большое значение. К ним относятся: небольшой объем выделяемой мочи, высокая концентрация в моче ионов кальция, оксалата, низкое содержание цитрата. У 65% больных с кальциевым нефролитиазом была выявлена гиперкальциурия [9]. У 40-70% пациентов, по данным других авторов, гиперкальциурию выявить не удалось [10, 11]. Никаких нарушений литогенного характера не обнаружено у 11-36% больных [12, 13, 14].

Считается, что многие дисфункции почечных канальцев носят идиопатический характер. Их связывают с различными генетическими нарушениями, усиленной абсорбцией кальция в органах пищеварительной системы, с ожирением, гиподинамией, артериальной гипертензией [43]. Гипероксалатурию связывают с переизбытком, избыточным всасыванием кальция и оксалатов в тонкой кишке на фоне терапии препаратами витамина D [44, 45]. Также нет полной ясности с возникновением гипоцитратурии. Считается, что это состояние является идиопатическим или проявляется на фоне тубулярного почечного ацидоза, при котором возможно усиленное потребление цитрата митохондриями [9]. Ряд авторов полагает, что основной причиной рецидивного нефролитиаза является дистальный почечный канальцевый ацидоз [46].

Однако, если допустить существование механизмов системной регуляции постоянства внутренней среды в живом организме, контроль гомеостаза, постоянное функционирование защитно-приспособительных процессов, так называемых функциональных систем организма, ■

выстроенных в строгом иерархическом порядке, вопросы нефролитиаза можно рассматривать с более сложных позиций. Ведущая роль в построении функциональных систем организма принадлежит центральной нервной системе (ЦНС) [47,48]. Каждая функциональная система выстраивается на основе системообразующего фактора, константы метаболизма. Внутренние органы, в том числе и почки, в рамках функциональных систем участвуют в поддержании жизненно важных показателей гомеостаза. Таким образом, если мы полагаем, что низкий объем выделяемой мочи является одним из факторов риска литогенеза, мы должны разобраться: почему вода задерживается в организме? Что является причиной высокой эффективности антидиуретического гормона (АДГ)? Нет ли нарушения фильтрационной функции почек? Какая стадия хронической болезни почек определяется у пациента?

Рекомендации увеличения количества потребляемой жидкости и снижения потребления кальция, натрия и белков животного происхождения для снижения гиперкальциемии являются не всегда обоснованными, не учитывающими активность процессов жизнедеятельности человека как целостной системы. Секретция АДГ возрастает, вызывая увеличение реабсорбции осмотически свободной воды, концентрирование и уменьшение объема мочи, при повышении осмолярности крови, артериальной гипотензии, системной ишемии внутренних органов, уменьшении объема циркулирующей крови, уменьшении объема внеклеточной и внутриклеточной воды, гипокалиемии и гипокальциемии, гипертермии, физической нагрузке, стресс-реакции. Почка работает в интересах организма как сложной саморегулирующейся системы [49].

Что касается гиперкальциемии, следует однозначно принять к сведению тот факт, что реабсорб-

ция кальция в почечных канальцах носит в основном пассивный характер и на 90% обусловлена активной реабсорбцией натрия. Лишь 10% кальция реабсорбируется активно в дистальных канальцах почки под влиянием паратиреоидного гормона и активной формы витамина D [9]. Таким образом, гиперкальциемия является следствием гипернатриемии и дефицита энергии в виде химических связей аденозинтрифосфорной кислоты. При гиперкальциемии оценка показателя экскретируемой фракции отфильтрованного натрия, то есть клиренса натрия, обязательна, так как именно реабсорбция натрия в почечных канальцах является той электродвижущей силой, от которой зависит интегральная функция почечных канальцев в целом.

ГИПЕРКАТАБОЛИЗМ ПУРИНОВ УРАТНЫЙ НЕФРОЛИТИАЗ

Особенностью метаболизма производных пурина, как и пиримидина, является то, что эти компоненты нуклеиновых кислот могут синтезироваться *in vivo* и их наличие в пище живых существ не обязательно [50]. Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды могут быть синтезированы из аминокислот, CO_2 , NH_3 или из готовых пуриновых и пиримидиновых оснований. Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды являются важными составляющими РНК, ДНК и высокоэнергетических соединений, таких как: аденозинтрифосфат (АТФ), никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД) [53]. Метаболизм взаимопревращения пуриновых производных свидетельствует о том, что химические реакции могут идти на уровне нуклеотидов, нуклеозидов и свободных пуриновых оснований. Так из аденина, через инозиновую кислоту, может образовываться гуанин. Инозиновая кислота может также переходить в аденин в зависимости от метаболической потребности живого организма и активности со-

ответствующих ферментов [50].

Если допустить, что поступление пуринов с пищей не происходит, тогда уровень мочевой кислоты можно было бы считать интегральным показателем эндогенного метаболизма пуринов, поскольку скорость синтеза и катаболизма пуринов примерно равны. Такой подход к рассмотрению величины этого показателя мог бы дать дополнительные ориентиры при коррекции и лечении различных нарушений обмена пуринов и генетических дефектов [50].

Клиническая картина нарушения пуринового метаболизма широко варьирует и может включать в себя уратный нефролитиаз, неврологические дисфункции, задержку физического и умственного развития, гемолитическую анемию, иммунодефицит. Среди наследственных заболеваний связанных с нарушением пуринового обмена наиболее распространены подагра и синдром Леш-Нихана, при которых происходит аномальное увеличение уровня мочевой кислоты в организме [50, 53, 54].

Научно-практический интерес представляет изучение возможности управления метаболизмом высокоэнергетических соединений и кофакторов, строящихся на основе пуринов: аденозинфосфат, гуанидинфосфат, цикло-аденозинфосфат, никотинамид-аденин-динуклеотид. Искусственно вызванный энергодефицит за счет дыхательной гимнастики, физических упражнений, гипоксической терапии, может уменьшить катаболизм пуринов и снизить уровень конечных продуктов пуринового обмена в организме, а также почечный клиренс мочевой кислоты. По данным Н.К. Дзеранова у работников физического труда заболеваемость уратным нефролитиазом в 3 раза ниже, чем у работников умственного труда, сопряженного с гиподинамией [21]. Длительная иммобилизация, пара- и тетраплегия, невесомость увеличивают риск уратного литогенеза [53, 55, 56]. Регулярные физические нагрузки: тру-

довая деятельность, занятия спортом, активируют гликолиз, кислородный метаболизм, увеличивают потребность в энергии и стимулируют анаболические процессы. Дозированная гипоксия и ишемия активируют реакции перекисного окисления липидов и модификацию клеточных мембран, что вызывает увеличение синтеза новых молекул Na^+/K^+ -АТФаз и их встраивание в клеточные мембраны. Все это может уменьшить катаболизм пуринов и снизить уровень общего количества мочевой кислоты в организме.

С другой стороны синдром хронической усталости, перетренированность у спортсменов, интоксикация алкоголем, цитостатическая и лучевая терапия, длительный прием антибиотиков и глюкокортикостероидов усиливают нуклеопротеиновый катаболизм и увеличивают риск формирования уратных камней в почках [57-60]. Регионы с сухим и жарким климатом, как и регионы Крайнего Севера характеризуются высоким уровнем заболеваемости уратным нефролитиазом у местных жителей [21, 61]. По-видимому, состояние длительного чрезвычайного напряжения организма в условиях низкого климатического комфорта, стрессорное состояние, дистресс также приводят к гиперурикемии и гиперурикурии.

ВЫВЕДЕНИЕ ПУРИНОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Катаболизм пуринов включает в себя деградацию пуриновых нуклеотидов, гуаниловой кислоты (ГМФ), инозиновой кислоты (ИМФ), адениловой кислоты (АМФ), гуанина и гипоксантина. Необратимым заключительным этапом утилизации пуринов является образование мочевой кислоты из ксантина при участии ксантиноксидазы [50, 51]. Мочевая кислота не поступает в организм человека с пищей, ее образование происходит в печени из пуриновых компонентов, входящих в состав продуктов питания и синтезирован-

ных эндогенно [62]. С помощью диеты, свободной от пуриновых оснований, можно уменьшить экскрецию мочевой кислоты на 40%.

Около 33% мочевой кислоты экскретируется из организма человека через желудочно-кишечный тракт [63]. Остальные 2/3 общего количества мочевой кислоты обуславливают уровень урикемии и урикурии. При нормальном артериальном кислотно-щелочном состоянии крови (рН 7,4) мочевая кислота практически полностью диссоциирует до уратного аниона и атома водорода. При рН меньше 5,5 растворимость мочевой кислоты резко уменьшается и происходит ее кристаллизация [6, 21]. У мужчин общее количество уратов в организме приблизительно равно 1200 мг, что в 2 раза превышает аналогичный показатель у женщин [64]. Видимо с этим связан рост заболеваемости уратным нефролитиазом до 20-30% среди мужчин в возрасте от 40 до 60 лет [21]. По данным M.R. Naghii и соавт. у мужчин с мочекаменной болезнью был выявлен более высокий уровень андрогенной активности по сравнению с мужчинами в контрольной группе без нефролитиаза [65].

Мочевая кислота свободно фильтруется в почечных клубочках, почечный клиренс мочевой кислоты у здоровых людей составляет от 7 до 12% от ее содержания в первичной моче. Пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах нефрона подвергается 90% уратных анионов. Как процесс реабсорбции катионов из первичной мочи (кальций, магний), так и процесс реабсорбции анионов (ураты, бикарбонаты) целиком определяется активной реабсорбцией натрия Na^+/K^+ -АТФазой, встроенной в мембраны эпителиоцитов почечных канальцев [66, 67]. Таким образом, гиперкальциурия и гиперурикозурия – основные факторы риска почечного литогенеза, являются вторичными по отношению к активной реабсорбции ионов Na^+ . Следовательно, одним из основных факторов риска мочекаменной

болезни следует считать высокий клиренс отфильтрованного натрия, который в норме составляет 1%. Работа Na^+/K^+ -АТФазной помпы также тесно связана с метаболизмом пуринов и с обеспеченностью клеток энергией, поскольку аденин является составной частью АТФ.

РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ В ПОЧКАХ И ЛИТОГЕНЕЗ

Кислотно-щелочное состояние мочи является независимым фактором риска почечного камнеобразования. От величины этого показателя, который выражает концентрацию водородных ионов в моче, зависит степень диссоциации солей кальция и мочевой кислоты, принимающих участие в литогенезе. Константа диссоциации мочевой кислоты равна 5,35, а константа диссоциации фосфатов – 6,8 [9, 68, 69]. Из этого следует, что растворимость мочевой кислоты резко снижается при рН менее 5,35, а у солей фосфорной кислоты – при более высоких значениях.

Первичная моча имеет рН равный 7,4, такой же как и у плазмы крови. Секреция в просвет проксимальных канальцев и участка петли Генле протонов не приводит к закислению мочи, так как H^+ постоянно находятся в круговороте, обеспечиваемом карбоангидразой, направленном на реабсорбцию бикарбоната. По мере завершения реабсорбции бикарбоната начинается взаимодействие секреторируемых протонов с фосфатами и аммиаком. Это происходит на уровне дистальных канальцев нефронов.

Уратные камни образуются в моче при рН менее 5,5 [21]. Для образования мочи с таким кислотно-щелочным состоянием нужна активация секреции протонов в дистальных отделах почечных канальцев, полная реабсорбция бикарбонатов из первичной мочи, относительный дефицит количества буферных соединений (ионов фосфата или аммония). Для возникновения

уратных камней совершенно не обязательно условие наличия гиперурикурии [18-20, 70].

Фосфатные камни формируются при более высоких показателях рН мочи (выше 5,5). Принято считать, что фосфаты кальция и комплексные фосфаты магния и аммония формируются у больных с инфекцией мочевыводящих путей, так как бактерии рода *Proteus* продуцируют уреазу – фермент, расщепляющий мочевины с высвобождением ионов аммония [9, 25]. Однако следует учитывать возможность повреждения канальцев и их функцию при хроническом воспалительном процессе и нарушении ацидификации мочи на уровне дистальных канальцев. Что касается оксалатов кальция, то конкременты, состоящие из этого вещества, могут образовываться при любом значении рН мочи [71-74]. В этом случае, по видимому, следует оценивать вопросы кальциурии, натриурии и влияния системных механизмов регуляции на состав и свойства мочи. В целом складывается определенная картина нарушения функции канальцевого аппарата почек, ведущая к активации процесса литогенеза. Оценивая функцию почечных канальцев можно прогнозировать вероятность возникновения конкрементов и их состав. И наоборот, проведя анализ конкремента, можно указать на возможные нарушения функции почечных канальцев.

Системные процессы, проявляющиеся в рамках защитно-приспособительных механизмов, способны воздействовать на почки, функцию клубочков и канальцев, через иннервацию почек и гормональное влияние на состав мочи [9]. Иннервация почек у человека – преимущественно симпатическая. При возбуждении почечных нервов высвобождается норадреналин, который приводит к констрикции как приносящих, так и выносящих артериол почечных клубочков, а также стимулирует продукцию ренина. Стимуляция катехоламинами нервных волокон почек приводит к активации Na^+/H^+ -обмена,

что снижает рН мочи. В условиях длительной устойчивой активации симпатического возбуждения в почках, скорее всего, будут наблюдаться ишемические нарушения функции канальцев, связанные с нарушением активного транспорта натрия, ухудшения процессов реабсорбции в проксимальных и дистальных отделах канальцев и петли Генле, увеличения концентрации в моче солей кальция, фосфатов, уратов.

Механизмы гормональной регуляции функции почек тесно связаны с сигналами из ЦНС. Норадреналин увеличивает секрецию ренина. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система усиливает экскрецию кислот за счет активации H^+ -АТФаз вставочных клеток дистальных канальцев. Активируется Na^+/H^+ -обмен и $(\text{Na}^++3\text{HCO}_3^-)$ -котранспорт. Все это усиливает выведение водородных ионов и реабсорбцию бикарбонат-анионов. Действие паратормона стимулирует продукцию катионов аммония в проксимальных канальцах и одновременно реабсорбцию бикарбоната, подавляя Na^+/H^+ -обмен. Эти эффекты сопровождаются повышением рН мочи, нарушением процессов реабсорбции натрия, кальция и фосфатов в проксимальном отделе почечных канальцев [9, 75]. В дистальном отделе канальцев и в собирательных трубочках паратормон активирует Ca^{2+} транспортирующую АТФазу, при этом кальций, связанный с белками калбидинами и парваальбумином, переносится к базолатеральной мембране эпителиоцитов. Синтез калбидина и парваальбумина активируется кальцитриолом (активная форма витамина D). В целом паратиреоидный гормон увеличивает почечную реабсорбцию кальция и показатель рН мочи, но усиливает фосфатурию, повышая вероятность образования фосфатных камней. Кальцитриол тормозит секрецию паратормона, усиливая реабсорбцию кальция и фосфора [49]. Антидиуретический гормон стимулирует выработку ангиотензина 2, увеличивает реабсорбцию мочевины в мозговое

вещество почек, повышает осмолярность мочи и концентрацию основных ее компонентов, уменьшает объем мочи. Кислотно-щелочной баланс смещается в сторону снижения рН.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ И МЕТАФИЛАКТИКИ НЕФРОЛИТИАЗА

Локальный воспалительный процесс и системные механизмы повреждения почек, реализующиеся опосредованно через нервную и гормональную регуляцию функции почек, могут существенно изменять биохимический состав конечной мочи, увеличивая риск кристаллизации солей и литогенеза. Общеизвестные факторы риска нефролитиаза: гиперкальциурия, гиперурикурия, – являются вторичными по отношению к активной реабсорбции натрия и фактически зависят от клиренса натрия в почках. Дозированные системные энергодефицитные состояния, активируя кислородный метаболизм и гликолиз, стимулируют пластические процессы и производство высокоэнергетических субстратов, в состав которых входят производные пурина. Все это снижает катаболизм пуринов и, таким образом, уменьшает продукцию в организме мочевой кислоты. Стабилизация клеточных мембран эпителиоцитов почечных канальцев могла бы улучшить процессы трансмембранной реабсорбции и секреции продуктов метаболизма, уменьшить ферментурию и снизить количество в моче гликопротеидных компонентов матрицы – основы для дальнейшей кристаллизации и образования мочевых камней. Одним из средств профилактики камнеобразования после проведения дистанционной литотрипсии является длительный прием антиоксидантов, витамина Е [76]. Канефрон, урисан, роватинекс и другие препараты на основе лекарственных растений предлага-

ются для профилактики рецидивов мочевых камней [77-79].

С целью коррекции повреждающего действия системных механизмов регуляции работы почек и, прежде всего, функции канальцевого аппарата целесообразно применить такое воздействие на организм человека, которое бы нивелировало системные отклонения. Интерес представляет изучение антистрессорного эффекта некоторых фармакологических препаратов, увеличение мощности функциональной

системы антиоксидантной защиты организма, стабилизация клеточных мембран, антигипоксический эффект, стимуляция репаративно-анаболических процессов, повышение эффективности работы канальцевого аппарата почек за счет активации мембранных АТФаз [80, 81]. Доказано, что дозированное системное прооксидантное действие 0,06% раствора гипохлорита натрия позволяет получить желаемые результаты [82-84]. На повестке дня стоит задача использования новых на-

учных данных в интересах профилактики и метафилактики нефролитиаза. Наряду с гипоксической гипоксией и дозированной физической нагрузкой, которые вызывают пластический репаративно-анаболический ответ, адаптогенное системное прооксидантное действие гипохлорита натрия может положить начало применению этого лекарственного препарата для снижения литогенности мочи и повышения эффективности работы канальцевого аппарата почек. ■

Резюме:

Статья представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме мочекаменной болезни, в которой анализируется роль эндогенных и экзогенных факторов риска нефролитиаза и их связь с дисфункцией почечных канальцев. Обсуждаются вопросы мембранной клеточной патологии, перекисного окисления липидов, ишемии и гипоксии почек. Обсуждается влияние гормонального баланса и иннервации почек на усиление литогенных свойств мочи.

Важное значение имеет тезис о вторичности анионных и катионных нарушений состава мочи от почечного клиренса натрия. Активный транспорт натрия с помощью мембранной Na⁺-АТФазы является движущей силой реабсорбции кальция, фосфатов, уратов, концентрация которых оказывает влияние на литогенные свойства мочи.

На основании проведенного анализа литературных данных делается вывод о том, что от характера нарушения функции почечных канальцев зависит состав конкрементов, и, наоборот, зная химический состав камня можно определить степень канальцевых нарушений и оценить роль различных отделов канальцев и собирательных трубочек в продукции мочевых камней.

Перспективы профилактики и метафилактики нефролитиаза связываются с повышением эффективности работы почечных канальцев при системной активации процессов перекисного окисления липидов, которая вызывает энергодефицитное состояние, повышает кислородный метаболизм, увеличивает степень энергообеспеченности клеток, уменьшает катаболизм пуринов и снижает концентрацию в моче кальция.

Ключевые слова: нефролитиаз, эндогенные и экзогенные факторы риска, патофизиологические аспекты уролитиаза, непрямо электрохимическое окисление крови, гипохлорит натрия.

Key words: nephrolithiasis, endogenous and exogenous risk factors, pathophysiological aspects of urolithiasis, indirect electrochemical oxidation of blood, sodium hypochlorite.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Мочекаменная болезнь [Под ред. Н.А. Лопаткина]. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С.259-292.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 200 с.
3. Fisang C, Anding R, Müller SC. Urolithiasis-an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. // Dtsch Arztebl Int. 2015. Vol. 112, N 6. P.83-91.
4. Полиенко А.К., Севостьянова О.А., Мосеев В.А. Эпидемиология мочекаменной болезни. // Урология. 2005. N 5. С.68-71.
5. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протощак В.В. Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 2. С.68-72.
6. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный уролитиаз. М.: Медицина, 1995. 176 с.
7. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 3. С.19-24.
8. Челобанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. N 2. С.34-39.
9. О'Каллахан К.А. Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов. (пер. с англ. под ред. Е.М. Шиловой). М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. 128 с.
10. Фрейтаг Д., Хруска К. Патофизиология нефролитиаза. Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. [Под ред. Клара]. М.: Медицина, 1987. С.390-420.
11. Yagisava T, Hayashi T, Yoshida A. Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. // Eur Urol. 2000. Vol. 13. P. 297-301.
12. Abraham PA, Smith ChL. Medical evaluation and management of calcium nephrolithiasis. // Med Clin North Am. 1984. Vol. 68. P.281-299.
13. Breslau NA, Pak CYC. Metabolic evaluation. Stones: Clinical Management of Urolithiasis. [Ed. R.A. Roth, B. Finlayson]. Baltimore, London: Williams&Wilkins. 1983. P.168-180.
14. Liatsikos EN, Bernardo NO, Dinlenc CZ. Caliceal diverticular calculi: is there a role for metabolic evaluation? // Urol. 2000. Vol. 164, N 1. P.18-20.
15. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. / Urol Clin North Am. 2000. Vol. 27, N 2. P.255-268.
16. Wahl C, Hess B. Nierenstein – ist die Ernährung Trigger oder Nherapeutikum? // Ther Umsch. 2000. Vol. 57, N 3. P.138-145.
17. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. // J Am Coll Nutr. 1999. Vol. 18, N 5, Suppl. P. 373-378.
18. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P. 757.
19. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. // Kidney Int. 2002. Vol.62. P.971.
20. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. // Am J Med. 2003. Vol. 115. P. 26.
21. Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М. Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза. // Фарматека. 2013. N 3. С.43-47.
22. Авдошин В.П., Андрухин М.И., Анненков А.В., Пульбере С.А., Чугаев В.В. Метафилактика у больных подагрой, осложненной уролитиазом и нефропатией / Клиническая нефрология. 2013. N 2. С.30-33.
23. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. //

- Kidney Int. 2008. Vol. 73, N 4. P.489-496.
24. Gault MH, Chafe LL, Morgan JM. Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. // *Medicine*. 1991. Vol. 70, N 6. P. 345-359.
 25. Раджабов У.А., Перепанова Т.С. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015. N 2. С.80-83.
 26. Straub M, Stohmaier WL, Berg B, Hope B. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. // *World J Urol*. 2005. Vol. 23, N 5. P. 309-323.
 27. Schwartz BF, Stoller M. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. // *Urol Clin North Am*. 1999. Vol. 26, N 4. P. 765-778.
 28. Stoller ML, Meng MV. Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. // Totowa NJ: Humana Press. 2007. P. 309-325.
 29. Яровой С.К., Сивков А.В. Почечная остео дистрофия на фоне рецидивирующего фосфатного нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. N 1. С.65-68.
 30. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Подходы к оценке литогенности мочи у пациентов с оксалатным уролитиазом. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015. N2. С.72-78.
 31. Lopez M, Hope B. Hystory, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. // *Pediatr Nephrol*. 2010. Vol. 25, N 1. P. 49-59.
 32. Smith LH. The medical aspects of urolithiasis: an overview. // *J Urol*. 1989. Vol. 141, N 2. P. 707-710.
 33. Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population, II. Geographical analysis of variations in composition. // *J Urol*. 1989. Vol. 142. P. 1516-1521.
 34. Lemann Jr. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. // in: Disorders of bone and mineral metabolism [eds. Coe FL, Favus MJ]. New York: Raven Press, 1992. P. 685-706.
 35. Batinic D, Milosevic D, Konjevoda P. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis. // *J Chem Inf Comput Sci*. 2000. Vol. 40. P. 607-610.
 36. Laube N, Rodgers A, Allie-Hamdulau S, Straub M. Calcium oxalate stone formation risk – a case of disturbed relative concentrations of urinary components. // *Clin Chem Lab Med*. 2008. Vol. 46. P. 1134-1139.
 37. Brown CM, Ackermann DK, Purich D. EQUIL93: a tool for experimental and clinical urolithiasis. // *Urol Res*. 1994. Vol. 22. P. 119-126.
 38. Worcester EM. Urinary calcium oxalate crystal growth inhibitors. // *J Am Soc Nephrol*. 1994. Vol. 5, Suppl. 1. P. 46-53.
 39. Shum DK, Gohel MD. Separate effects of urinary chondroitin sulfate and heparan sulfate on the crystallization of urinary calcium oxalate: differences between stone formers and normal control subjects. // *Clin Sci*. 1993. Vol. 85, N 1. P. 33-39.
 40. Robertson WG. Potential role of fluctuations in the composition of renal tubular fluid through the nephron in the initiation of Randall's plugs and calcium oxalate crystalluria in a computer model of renal function. // *Urolithiasis*. 2014. Vol. 43, Suppl. 1. P. 93-107.
 41. Evan AL, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69, N 8. P. 1313-1318.
 42. Matlaga BRL, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. // *J Urol*. 2007. Vol. 177, N 1. P. 31-38.
 43. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F, Soldati L, Vezzoli G. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. // *Am J Nephrol*. 2014. Vol. 40, N 6. P.499-506.
 44. Hesswani C, Noureldin YA, Elkoushy MA, Andonian S. Combined vitamin D and calcium supplementation in vitamin D inadequate patients with urolithiasis: Impact on hypercalciuria and de novo stone formation. // *Can Urol Assoc J*. 2015. V1.9, N 11-12. P. 403-408.
 45. Polat EC, Ozcan L, Cakir SS, Dursun M, Temur AO, Ozbek E. Relationship between Calcium Stone Disease and Metabolic Syndrome. // *Urol J*. 2015. Vol. 23, N 12. P. 2391-2395.
 46. Both T, Zietse R, Hoorn EJ, van Hagen PM, Dalm VA, van Laar JA, van Daele PL. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. // *Rheumatol Int*. 2014. Vol. 34, N 8 P. 1037-1045.
 47. Анохин П. К. Теория функциональной системы. // *Успехи физиологической наук*. 1970. Т. 1, N 1. С. 19-54.
 48. Судаков К.В. Общая физиология функциональных систем организма. В кн.: *Основы физиологии функциональных систем* [Под ред. К.В. Судакова]. М.: «Медицина», 1983. С. 6-30.
 49. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: Справочник. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011. 136 с.
 50. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Метаболизм пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. В кн.: *Основы биохимии* [пер. с англ.]. М. «Мир», 1981. С. 968-999.
 51. Wapner RS. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. // In: *Oski's Pediatrics. Principles and Practice*, 4th ed. McMillan J.A. Feigin, R.D.
 52. Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD [Eds], Lippincott. Williams & Wilkins. Philadelphia. 2006. P. 2223.
 53. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. // *Arthritis Res Ther*. 2015. Vol. 17, N 1. P.90.
 54. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22, N 10. P.1659-1673.
 55. Chen YY, Roseman JM, Devivo VJ, Huang CH. Geographic variation and environmental risk factors for the incidence of initiale kidney stones in patients with spinal cord injury. // *J Urol*. 2000. Vol. 164. P. 21-26.
 56. Montero Rubio R, Vela Navarette R. Deformidades esqueléticas. Distrofia muscular y litiasis: factores litogénicos y dificultades terapéuticas. [Bone abnormalities. Muscular dystrophy and lithiasis: lithogenic factors and therapeutic difficulties]. // *Actas Urol Esp*. 1999. Vol. 23, N 10. P. 853-858.
 57. Блюмберг Б.И., Основин Р.Н., Фомкин Р.Н. Фитотерапия уратного нефролитиаза. // *Клиническая нефрология*. 2013. N 1. С. 71-72.
 58. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. N 3. С. 88-92.
 59. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. // *Biomed. Res Int*. 2013.
 60. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. // *Dtsch Arztebl Int*. 2015. Vol. 112, N 6. P. 83-91.
 61. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.М. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014. N 2. С. 4-12.
 62. Griebisch A, Zollner N. Effects of ribonucleotides given orally on uric acid production in man / *Adv. Exp. Med. Biol*. 1974. № 4. P. 4.
 63. Sorensen L.B. The elimination of uric acid in man / *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1960, № 12. (supplement 54) P. 1.
 64. Anton FM, Garcia Puig J, Ramos T, Gonzalez P, Ordas J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. // *Metabolism*. 1986. Vol. 35, N 4. P. 343-348.
 65. Naghii MR, Babaei M, Hedayati M. Androgens involvement in the pathogenesis of renal stones formation. // *PLoS One*. 2014. Vol. 2, N 9. P.790.
 66. Miyamoto Y, Tirupathi C, Ganapathy V, Leibach FH. Multiple transport systems for organic cations in renal brush-border membrane vesicles. // *Am J Physiol*. 1989. Vol. 256, N 4. Pt. 2. P. 540-548.
 67. Ott RJ, Hui AC, Yuan G, Giacomini KM. Organic cation transport in human renal brush-border membrane vesicles. // *Am J Physiol*. 1991. Vol. 261, N 3. Pt. 2. P. 443-451.
 68. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. // *Kidney Int*. 1983. Vol. 24, N 3. P. 392-403.
 69. Yu TF. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. // *J Urol*. 1981. Vol. 126, N 4. P. 424-430.
 70. Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, Stampfer M, Curhan GC. The association between gout and nephrolithiasis in men: the health professionals' follow-up study. // *Kidney Int*. 2003. Vol. 64, N 3. P.1022-1026.
 71. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, van't Hoff WG. Epidemiology of pediatric renal stone disease in the UK. // *Arch Dis Child*. 2003. Vol. 88, N 11. P. 962-965.
 72. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB, Stamler J. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). // *Pediatr Nephrol*. 1992. Vol. 6, N 2. P.149-157.
 73. Koyun M, Guven AG, Filiz S, Akman S., Akbas H, Baysal YE, Dedeoglu N. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22, N 9. P. 1297-1301.
 74. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. // *Am J Kidney Dis*. 2007. Vol. 49, N 1. P.153-157.
 75. Milicevic S, Bijelic R, Jakovljevic B. Correlation of parathormone and the serum values of acid uricum with calcium nephrolithiasis examined by three different methods of diagnostics. // *Acta Inform Med*. 2015. Vol. 23, N 3. P. 132-134.
 76. Голованов С.А. Лабораторная биохимическая диагностика мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний почек. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2002. 328 с.
 77. Амосов А.В., Алеев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. // *Урология*. 2010. N 5. С. 65-71.
 78. Блюмберг Б.И., Основин О.В., Фомкин Р.Н. Фитотерапия уратного нефролитиаза. // *Клиническая нефрология*. 2013. N 1. С. 71-72.
 79. Максимов В.А., Яровой С.К., Александров Н.С., Максудов Р.Р. Место фитотерапии в лечении мочекаменной болезни. // *Урология*. 2012. N 3. С. 1-4.
 80. Пронкин Е.А. Профилактика рецидивов мочекаменной болезни. // *Фарматека*. 2012. N 7. С. 114-119.
 81. Юрueva Э.А., Дунаева И.П., Кулакова Т.И., Коровина Н.А. Эффективность ксифидона в зависимости от способа его применения при диметаболической нефропатии и интерстициальном нефрите. // *Сб. «Новый хелатирующий агент – ксифидон»*. М. 1990. С. 62-70.
 82. Иващенко В.В., Данилков А.П., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Дрожжева В.В. Гипохлорит натрия в регуляции концентрирующей функции канальцев. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. Т2. С.18-23.
 83. Кирпатовский В.И., Данилков А.П., Иващенко В.В., Салманов С.А., Кудрявцев Ю.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Михеева Л.А., Бойко Т.А., Сыромятникова Е.В. Изменение показателей метаболизма и функции почек у интактных крыс после парентерального введения гипохлорита натрия. // *Урология*. 2003. N 2. С. 28-32.
 84. Иващенко В.В., Кирпатовский В.И. Особенности адаптогенного действия гипохлорита натрия при острой гипоксии, физической нагрузке и тиопенталом наркозе в эксперименте. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. N 2. С.24-27.

*Первая скрипка
в дистанционном
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии - UroEdu.ru



- Лекции ведущих российских и зарубежных лидеров
- Отсутствие затрат на проезд, проживание во время курса
- Возможность получить продолженное образование в любое удобное время, в удобном месте
- Получение документов установленного образца