

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РИСКА МОЧЕВОГО КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОФИЗИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© *Е.Т. Голощанов*

Кафедра урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Дата поступления: 04.03.2016

Статья принята к печати: 15.06.2016

Проведено обследование 836 пациентов с различными формами уролитиаза, которым с помощью метода светодинамического рассеяния определяли размеры частиц белка Тамма–Хорсфалла (БТХ) в моче. Оказалось, что средние размеры частиц БТХ у больных уролитиазом составили  $1115,95 \pm 46,5$  нм, в то время как в контрольной группе только —  $138,4 \pm 7,7$  нм. Полагаем, что у больных уролитиазом изменение электрических свойств поверхности молекул БТХ приводит к их агглютинации и образованию мегамолекулярных комплексов, которые могут являться центрами кристаллизации оксалатов и одним из факторов камнеобразования.

**Ключевые слова:** уролитиаз; белок Тамма–Хорсфалла.

# PREDICTION AND PRECLINICAL DIAGNOSIS OF THE RISK OF URINARY STONE FORMATION USING BIOPHYSICAL TECHNOLOGIES

© *E.T. Goloschapov*

Urology Department. First State Pavlov Medical University of St Petersburg

For citation: *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(2):11-15

Received: 04.03.2016

Accepted: 15.06.2016

The study involved 836 patients with various forms of urolithiasis, all the patients were undergone by the method of dynamic light scattering particle size of the Tamm-Horsfall protein (THP) in the urine. It was found that the average particle size of the THP urolithiasis patients amounted  $1115.95 \pm 46.5$  nm, whereas only  $138.4 \pm 7.7$  nm in the control group. We think that in patients with urolithiasis change in the electrical properties of the surface THP molecules leads to their agglutination and formation megamolecule complexes which can be the centers of crystallization of oxalate stone formation and one of the factors of the urolithiasis.

**Keywords:** urolithiasis; Tamm-Horsfall protein.

## ВВЕДЕНИЕ

Трактовка понятия «мочекаменная болезнь» в различных источниках весьма разнообразна, поэтому зачастую лечение больных нефролитиазом сводится только к разрушению и удалению конкрементов из мочевых путей. Считаем правильным под мочекаменной болезнью понимать патологический процесс, при котором в мочевых путях образуются и растут кристаллы, нарушающие отток мочи, что способствует воспалительным и дистрофическим изменениям в почках. Кристаллы и мелкие конкременты, свободно проходящие по мочевым путям, могут не давать клинической картины в виде почечной колики, гематурии, часто остаются незамеченными для пациента и потому длительное время бывают нераспознанными. Рецидивирование клинически значимых мочевых камней встречается более чем у половины пациентов, а метафилактика и профилактика сегодня не имеют патогенетического обоснования ввиду отсутствия единого понимания мочевого литогенеза. В этой связи весьма показательно, что в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 декабря 2009 года № 996н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным урологическими заболеваниями» отмечен низкий уровень ранней диагностики уролитиаза, который практически не изменился за последнее десятилетие.

Зарождение кристаллов в мочевом тракте является следствием сложных процессов, связанных как с качественным составом, так и с особенностями пассажа мочи по мочевым путям [1, 2]. Комплексное исследование на микроструктурном уровне позволяет выделить основные факторы камнеобразования. Единственной причины камнеобразования в мочевых путях не существует, есть комплекс факторов, способствующих формированию

и росту мочевых кристаллов. Сегодня выделяют следующие факторы камнеобразования: 1) гиперкальциемию и гиперкальциурию, гипомагниемию любого происхождения; 2) высокую плотность мочи и наличие матричных структур, таких как фибрин, нанобактерии, десалирированные комплексы белка Тамма–Хорсфалла (БТХ); 3) недостаточность литолитических компонентов (урокиназа, плазмин), вырабатываемых в почках и мочевых путях; 4) анатомические особенности мочевого тракта [2–5]. При изучении конкрементов, удаленных из мочевых путей, обнаруживают ядра из белковых составляющих — фибрин, гемодетрит и др., что свидетельствует об их органическом происхождении. Считаем, что сегодня рационально разделять спонтанный (спорадический) и системный (рецидивирующий) характер камнеобразования в почках. Спонтанный — однократный, нерецидивирующий нефролитиаз может быть следствием эпизодической гиперкальциемии в сочетании с гиподинамией, возможной при переломах костей, гиповолемии, имеющей место при любых лихорадочных состояниях, гематогенном пиелонефрите и нераспознанном микроинфаркте почечного сосочка. Системный — рецидивирующий и часто билатеральный нефролитиаз возникает при постоянном попадании в полостную систему почки уромукоида, нанобактерий на фоне снижения фибринолитической активности мочи, снижения уровня и нарушения функции стабилизатора коллоидной системы мочи — белка БТХ. Одним из малоизученных факторов камнеобразования в мочевых путях может являться дефект продуцирования и нарушения функции белка БТХ — уромодулина, который ингибирует кристаллизацию оксалатов *in vitro* и снижение уровня фибринолитической активности мочи (ФАМ) [4–6]. Анализ сложных

процессов кристаллогенеза на основе изучения элементарных структурных единиц и протекающих в них процессов позволяет определить основные причины петрогенеза [7]. При этом в подходах к такому анализу различают четыре аспекта: 1) физико-химическую основу процесса, обуславливающую состояние роста, растворения и равновесия в разных комбинациях; 2) факторы, определяющие ход процесса, среди которых наиболее важными являются число фаз и их состав, температура, давление (гидростатическое и стрессовое), дефектность кристаллов; 3) молекулярные и макроскопические механизмы роста и растворения (включающие пограничные процессы захвата кристаллом частиц и адсорбции, объемные процессы диффузии и конвекции в растворе, диффузии и развития напряжений в кристалле); 4) особенности веществ, в которых реализуются эти процессы [2, 3, 8]. Таковы теоретические предпосылки возникновения и роста любого кристалла, в том числе и биологического происхождения. Метастабильное состояние солей в насыщенном растворе легко может быть разрушено: эту роль играют нанобактерии, фибриновые комплексы, мукопротеины, сульфаниламиды, коллаген, эластин, а также гиперкальциемия и гиперкальциурия. На сегодняшний день в связи со сложностью и многоформностью причин литогенеза отсутствует единая система профилактики камнеобразования у больных, страдающих нефролитиазом. Значительные трудности заключаются в том, что каждый больной нефролитиазом индивидуален по клиническим проявлениям, анатомическим особенностям, а также по морфологии и химической структуре мочевого камня, поэтому поиск универсальных способов профилактики рецидивов камнеобразования в мочевых путях остается актуальным [2, 3, 9].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В урологической клинике ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за последние 30 лет прошли лечение 20 773 больных мочекаменной болезнью, что составило 29,9% от всех пролеченных пациентов. При анализе частоты различных клинических форм мочекаменной болезни было установлено, что камень почки обнаруживали у 5161 (24,8%) пациента, камень мочеточника — у 2662 (12,8%), билатеральный нефролитиаз имел место у 7063 (34,1%). Рецидивирующий нефролитиаз имел место у 2241 (10,7%), коралловидные камни почек были у 2035 (9,9%) и у 1613 (7,7%) пациентов диагностированы камни единственной почки. Для анализа изменений в коллоидной системе мочи аппаратным методом, основанным на светорассеянии в охлажденных пробах мочи, было обследовано 836 пациентов с различными формами уролитиаза. Мужчин было 495 (59,2%), женщин — 341 (40,8%), средний возраст обследованных составил —  $49,3 \pm 1,5$  года, а давность заболевания —  $7,9 \pm 0,9$  года. Образование криогеля определяли в суточной моче у пациентов с уролитиазом и здоровых лиц контрольной группы с помощью метода светодинамического рассеяния, который позволяет получать гистограммы распределения частиц БТХ по размерам в диапазоне от единиц нанометров до десятков микрон [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 20 пациентов группы контроля среднее значение размера БТХ составило  $138,4 \pm 7,7$  нм. Средний размер БТХ в моче у больных уролитиазом составил  $1115,95 \pm 46,5$  нм. Данное сравнение показывает, что увеличение ионной силы раствора, десалирование снимает отрицательный заряд с поверхности молекул БТХ, что приводит к их агрегации и образованию мегамолекулярных комплексов больших

размеров. Сформировавшиеся структуры служат центрами кристаллизации оксалатов, что приводит к развитию камнеобразования [4, 5].

ФАМ исследовали путем экспонирования фибринового сгустка в аутомоче с последующим вычислением индекса ФАМ, который у лиц контрольной группы составлял  $8,51 \pm 0,32 \times 10^{-5}$  (г/л)/с [6].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Средние показатели размера БТХ у больных рецидивирующим нефролитиазом значительно, более чем в 12 раз, превосходили таковые у представителей контрольной группы. Наиболее низкое значение ФАМ обнаружено у больных с рецидивирующим нефролитиазом. Оно составило  $3,29 \pm 0,2 \times 10^{-5}$  (г/л)/с, что в 2,5 раза ниже контрольного уровня ( $p < 0,001$ ). У больных с рецидивирующим нефролитиазом в моче отсутствуют частицы мономеров БТХ диаметром около 200 нм, характерные для здоровых лиц, и имеются только полимерные образования размером порядка микрона. Снижение поверхностного заряда (рН, плотность) в сочетании с десалированием приводит к агрегации мономеров БТХ, а наличие значительного снижения ФАМ у больных при рецидивирующем нефролитиазе усиливает вероятность формирования ядра конкремента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение формирования БТХ, его десалирование и образование мегамолекулярных комплексов свидетельствует о высокой вероятности возникновения камнеобразования. Средние показатели БТХ при рецидивирующем нефролитиазе составляли  $1518,4 \pm 12,3$  нм и более чем в 12 раз превышали уровень у пациентов контрольной группы —  $111,4 \pm 4,8$  нм. Выявление мегамолекулярных комплексов открывает практическую возможность доклинической регистрации состояний, угрожающих

возникновению мочевых конкрементов и создает условия для патогенетической профилактики уролитиаза.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Колесникова М.О., и др. Клиническое значение физико-химического исследования состава мочевых камней и мочи // Урология. – 2009. – № 1. – С. 8–12. [Alyayev YG, Kuz'micheva GM, Kolesnikova MO, et al. Klinicheskoe znachenie fiziko-khimicheskogo issledovaniya sostava mochevykh kamney i mocha. *Urologiya*. 2009;(1):8-12. (In Russ.)]
2. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2005;115(10):2598–2608. doi: 10.1172/JCI26662.
3. Голощапов Е.Т., Аль-Шукри С.Х., Эмануэль В.Л. Современные представления о патогенезе мочевого камнеобразования // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 1. – С. 95–96. [Goloshchapov ET, Al'-Shukri SKh, Emanuel' VL. Modern views on the pathogenesis of urinary stone formation. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(1):95-96. (In Russ.)]
4. Ланда С.Б., Егоров В.В., Чухловин А.Б., Эмануэль Ю.В. Применение метода динамического светорассеяния для исследования обратимых мегамолекулярных комплексов белка Тамма – Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уролитиаза. – СПб., 2008. [Landa SB, Egorov VV, Chukhlovin AB, Emanuel' YV. Primenenie metoda dinamicheskogo svetorasseyaniya dlya issledovaniya obratimyykh megamolekulyarnyykh kompleksov belka Tamma-Khorsfalla i ikh roli v ranney diagnostike urolitiaza. Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)]
5. Аль-Шукри С.Х., Голощапов Е.Т., Эмануэль Ю.В., Горбачев М.И. Белок Тамма – Хорсфалла – потенциальный маркер ранних стадий мочекаменной болезни и рецидивного камнеобразования // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. – № 1. – С. 26–28. [Al'-Shukri SKh, Goloshchapov ET, Emanuel' YV, Gorbachev MI. Tamm-Horsfall protein — potential marker of early stages urolithiasis and stone recurrence. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(1):26-28. (In Russ.)]
6. Голощапов Е.Т., Лукичев Г.Б., Игнашов Ю.А. Особенности нарушения гомеостаза и фибринолиза при различных формах мочекаменной болезни // Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 8–10. [Goloshchapov ET, Lukichev GB, Ignashov YA. Features of hemostasis and fibrinolysis disorders

- in various clinical forms of urinary stone disease. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(1):8-10. (In Russ.)]
7. Голощапов Е.Т., Эмануэль В.Л. Биофизические технологии в профилактике мочевого камнеобразования // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. Специальный выпуск. – С. 48–50. [Goloshchapov ET, Emanuel' VL. Biophysical technology in the prevention of urinary stone formation. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6 (Spetsial'nyy vypusk):48-50. (In Russ.)]
8. Гликин А.Э. Полимнерально-метасоматический кристаллогенез. – СПб.: Журнал Нева, 2004. – 320 с. [Glikin AE. Polimineral'no – metasomaticeskiiy kristallogenez. Saint Petersburg: Zhurnal Neva; 2004. 320 p. (In Russ.)]
9. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза // Урология. – 2016. – № 2. – С. 23–27. [Al'-Shukri SKh, Slesarevskaya MN, Kuz'min IV. Litholytic therapy for urate nephrolithiasis. *Urologiya*. 2016;(2):23-27. (In Russ.)]

---

*Сведения об авторе:*

**Евгений Тихонович Голощапов** — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: goloshapov@mail.ru.

---

*Information about the author:*

**Evgeniy T. Goloshchapov** — doctor of medical science, professor. Department of Urology. First State Pavlov Medical University of St Petersburg. E-mail: goloshapov@mail.ru.