

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

© В.Л. Эмануэль¹, А.Б. Чухловин², А.Т. Третьяк², Л.П. Востокова², М.Ю. Севостьянова¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Обзорная статья касается диагностических аспектов почечнокаменной болезни (или уролитиаза) в детском возрасте. Обсуждается распространенность и клинические особенности уролитиаза среди детей, наряду с описанием наиболее эффективных методов визуализации конкрементов. Рассматриваются различные факторы риска уролитиаза в детском возрасте, включая климатические и экологические факторы, разнообразные эндогенные метаболические нарушения, в том числе гипероксалурия, гиперкальциурия, некоторые местные микробные инфекции (в частности, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealytica*, *Ureaplasma urealytica* и др.). Особо подчеркиваются особенности клинической симптоматики уролитиаза в детском возрасте. Обсуждаются протективные механизмы, связанные с выработкой белка Тамма-Хорсфалла, который выполняет функции защиты от инфекций и стабилизирует солевую среду мочи, повышая в ней порог растворимости солей, а также с высокими уровнями цитрата в моче. Отмечается важность преобладания белка Тамма-Хорсфалла с молекулярной массой 28 МДа, по сравнению с фракцией 7 МДа, как существенного фактора риска развития уролитиаза. Перечислен ряд редких генетических синдромов, ассоциированных с нарушениями обмена кальция, гипероксалурией или накоплением солей мочевой кислоты (уратов). В заключение делается вывод о необходимости индивидуализированной диагностики ряда метаболических маркеров в моче у детей с уролитиазом с целью метафилактики (профилактики рецидивного камнеобразования) и вероятных эпизодов заболевания в дальнейшем.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; симптомы у детей; факторы риска; метаболические нарушения; наследственные синдромы.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) является частым заболеванием в различных возрастных группах. По данным Сое et al. [9], в США МКБ развивается на протяжении жизни примерно у 5% взрослых женщин и 12% мужчин. Нередко камни формируются и в мочевом пузыре [2]. По данным госпитализации в детские клиники, пациенты с уролитиазом поступают с частотой 1 на 1000–7500 случаев. Точные цифры распространенности МКБ у детей неизвестны, поскольку в различных странах мира (прежде всего — в регионах с жарким климатом) есть районы, эндемичные по этому состоянию. В целом отмечается, что частота этого заболевания у детей в США в последнее время возросла в несколько раз [27]. Большинство исследований указывает на преобладание мальчиков среди больных МКБ [7].

Необструктивная форма болезни не вызывает явных клинических симптомов, за исключением часто наблюдаемой гематурии. Болевой синдром возникает при попадании почечного камня из почечной лоханки в мочеточник (боль в боку) и позже, при его уретеральной миграции (боли в переднем отделе). Камни размером менее 5 мм чаще всего проходят по мочеточнику, тогда как конкременты более 7 мм обычно требуют вмешательства урологов. Помимо болевого синдрома, важным осложнением МКБ является нарушение почечных функций, наряду с артериальной гипертензией.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МКБ У ДЕТЕЙ

Жалобы у детей с МКБ имеют иной характер, нежели у взрослых пациентов. Классическая коликообразная боль в боку с иррадиацией в область паха отмечается только в 7% случаев [15]. На первом плане — жалобы на боли в животе (53–75% случаев) или выраженную гематурию (14–33%). Около 10% случаев МКБ могут сопровождаться дизурией и даже обструкцией мочеточников. Напротив, камни в почках могут быть бессимптомными многие годы и выявляться при случайном обследовании. В клиническую картину МКБ у детей часто входят инфекции мочевых путей, которые выявляются с разной частотой — от 8 до 46%. Это свидетельствует о существенных нарушениях иммунологического баланса слизистых мочевого тракта, поскольку у детей моча в норме стерильна, в силу ряда биологических факторов [29]. Визуализация конкрементов в мочевых путях проводится с помощью компьютерной томографии или УЗИ, но в последние годы внедряются и методики ИК-детекции конкрементов. На начальном этапе диагностики обычно применяются УЗИ-методики. Рекомендации по применению этих методик опубликованы ранее [21]. УЗИ считается оптимальным методом локализации конкрементов, хотя его чувствительность недостаточна для выявления камней малых размеров, например — в мочеточниках. Однако компьютерная томография без контраста все же является

ся «золотым стандартом» для диагностики камней в детском возрасте. Кроме того, важной задачей здесь является выявление анатомических аномалий почек и мочевыводящих путей.

Аномалии развития мочеполовой системы (гидронефроз, удвоение мочеточников, экстрофия мочевого пузыря и др.) обнаруживают примерно у 30 % детей с уролитиазом [20]. Такие пороки развития могут приводить к обструкции мочевыводящих путей и способствовать камнеобразованию. Однако МКБ развивается лишь менее чем у 5 % детей с такими аномалиями. Это говорит о том, что первичными факторами уролитиаза все-таки являются нарушения минерального обмена и, в некоторых случаях — мочевые инфекции.

Большинство почечных камней у детей состоят из оксалата или фосфата кальция. При этом их возникновение часто обусловлено нарушениями обмена веществ. Поэтому наиболее часто в качестве метаболических факторов уролитиаза у детей рассматриваются: идиопатическая гиперкальциурия и гипоцитратурия. Вероятность этих нарушений обмена определяется в процессе сбора анамнестических данных и специализированного лабораторного обследования.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

В основе развития МКБ у детей и взрослых лежат экзо- и эндогенные факторы. Среди экзогенных причин указывают на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды — от загрязнения воды и воздуха токсическими веществами до воздействия жаркого климата, способствующего нарушениям почечной функции. Значительная роль в генезе МКБ отводится современной высококалорийной диете, богатой белками, избыточному приему некоторых лекарственных препаратов [2, 4].

Тщательный сбор анамнеза является первым важным этапом уточнения диагноза уролитиаза. Следует обратить внимание на наличие семейного анамнеза по линии МКБ, подагры или почечных заболеваний. Показано, что рецидивы уролитиаза наблюдаются намного чаще, если у родственников первой степени имеется анамнез МКБ или гиперкальциурии. Факторы наследственной предрасположенности выявляются у подавляющего большинства детей с МКБ. В связи с риском повторных приступов заболевания, все дети с выявленным уролитиазом должны обследоваться на наличие различных факторов риска, в особенности — нарушений обмена веществ.

Поэтому при сборе анамнеза необходимо выяснять наличие соответствующих симптомов, а именно — сведения о камнях, гематурии и почечной

недостаточности у родственников больного, что позволяет заподозрить наследственно-метаболический фактор заболевания (например — цистинурии, первичной гипероксалурии и болезни Дента). Следует собрать данные о характере питания пациента, а именно — о водном и солевом режиме, приеме витаминов (С и D), кетогенности диеты. Надо обращать внимание на то, какие медикаменты принимает больной, особенно кортикостероиды, диуретики (фуросемид, ацетазоламид), противоэпилептические средства (топирамат). Дети с анамнезом недоношенности, аномалий развития мочевых путей, мочевыми инфекциями, кишечной мальабсорбцией (например, болезнью Крона, целиакией и муковисцидозом) имеют повышенный риск МКБ. Метаболические заболевания (рахит, подагра и др.) могут быть также признаками метаболических нарушений, способствующих появлению уролитиаза [10].

Таким образом, риск развития МКБ зависит от особенностей питания и генетических факторов. Различные факторы наследственной предрасположенности выявляются у подавляющего большинства детей с МКБ. При этом повторные эпизоды заболевания отмечаются у значительной части пациентов. Анатомические аномалии развития мочевых путей также являются существенным фактором риска, что должно быть предметом дополнительных исследований с применением современных методов визуализации.

Клинический опыт показывает, что, при выявлении мочевых камней в детском возрасте, имеется долгосрочный риск повторного камнеобразования (у 16–20 % детей в течение ближайших нескольких лет). Кроме того, следует помнить, что, при наличии лабораторных признаков метаболических нарушений, риск повторного эпизода МКБ возрастает в 5 раз, по сравнению с детьми без таких отклонений [10]. Поэтому биохимическое исследование мочи и крови также играет важнейшую роль в диагностике МКБ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с описанной клинической картиной, первичное лабораторное обследование должно включать в себя общий анализ мочи с обязательной микроскопией осадка, морфологическим описанием кристаллов мочевых осадков, подсчетом эритроцитов и лейкоцитов, микроорганизмов. Посевы мочи на микрофлору также должны проводиться, но частота выявления микробов может очень сильно различаться в зависимости от применяемых сред и методик культивирования. Поэтому здесь более предпочтительна ДНК- или иммунологическая (антигенная) диагностика возможных возбудителей инфекций.

Лаборатория, обеспечивающая профильную диагностику должна располагать оборудованием для количественного определения в моче кальция и органических ионов (оксалата, цитрата, фосфатов, уратов), участвующих в камнеобразовании или, наоборот, имеющих защитную функцию.

Кроме того, при выделении конкрементов с мочой дополнительные данные можно получить при анализе химического состава камней (например — преобладание уратов, фосфатов или оксалатов). Определение pH мочи дает лишь наиболее общую информацию. Так, низкие значения pH могут подтверждать уратный литогенез. Высокие показатели pH могут быть дополнительным признаком инфекционного уролитиаза, а также тубулярного почечного ацидоза. К тому же надо помнить, что pH мочи может существенно изменяться в течение дня и имеет, таким образом, значение лишь для данного момента времени. Для оценки важного фактора МКБ — гиперкальциурии — можно использовать такой параметр, как отношение содержания кальция и креатинина мочи. При соотношении $>0,2$ в разовой порции мочи, необходимо подтвердить это определение для суточного объема [16]. Наиболее важную информацию можно получить при сборе 24-часового объема мочи. При этом общее количество мочи уже дает возможность оценить питьевой режим пациента, поскольку у лиц с МКБ очень часто отмечается недостаточное поступление воды в организм. В суточном объеме мочи определяют содержание креатинина и значения индекса креатинина. При этом следует помнить, что нормальные показатели у детей могут существенно различаться с соответствующими значениями у взрослых [19]. Для лучшей оценки склонности к МКБ предложен так называемый Боннский индекс риска (БИР), отражающий риск образования оксалатных камней, который представляет собой соотношение ионизированного кальция в моче и количества оксалата аммония, необходимое для кристаллизации кальций-оксалата в 200 мл мочи [23]. У детей разных возрастов этот показатель относительно стабилен. Показано, что значения БИР у детей с МКБ повышены, в среднем, в 15 раз по сравнению с детьми без симптомов этого заболевания. Частота инфекционно-воспалительных осложнений при МКБ достаточно высока. В связи с этим в урологии принят термин «инфекционные камни». В частности, по данным Coward et al. [11], мочекаменная болезнь в сочетании с инфекционными процессами, была обнаружена у 36 из 121 детей, при среднем возрасте появления патологии 30 мес. При этом соотношение мальчиков и девочек составляло 1,6 к 1,0. При подозрении на мочевою инфекцию следует осуществить исследования мочи на наличие

специфической микрофлоры (в частности, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealytica*, *Ureaplasma urealytica* и др.). При этом надо помнить, что частота выявления микробов может очень различаться в зависимости от применяемых сред и методик культивирования. Поэтому, наряду с классическими микробиологическими методами здесь весьма эффективна ДНК- или иммунологическая (антигенная) диагностика [3].

ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ УРОЛИТИАЗА

Образование мочевых камней связано с физико-химическими процессами, при которых, в результате превышения концентрации солей над порогом их растворимости в почечном фильтрате. В этих случаях начинается образование кристаллов в почечных канальцах (лоханках) и их постепенный рост. Однако нефролитиаз нужно рассматривать не столько с позиций нарушения минерального обмена, но и учитывать кардинальное значение биофизического феномена: перехода органического компонента мочи (прежде всего, белков) из состояния золя в состояние геля. Именно этот фазовый переход в сочетании с агрегацией микрокристаллов солей приводит к образованию микролитов.

Среди компонентов мочи, определяющих биофизические свойства мочи, наиболее важным является белок Тамма–Хорсфалла (БТХ). Биологическая роль БТХ чрезвычайно разнообразна: будучи основным экскретируемым белком, он выполняет функции защиты от инфекций и стабилизирует солевую среду мочи, повышая в ней порог растворимости солей, и этим препятствуя их первичной кристаллизации.

Известно, что БТХ в различных условиях может существовать как минимум в четырех олигомерных формах, среди которых наиболее значимы две: Т&НЕ (7) и Т&НЕ (28) с молекулярной массой соответственно 7 МДа и 28 МДа. Последняя форма характеризуется высокой жесткостью макромолекулы Т&НЕ (28) [19].

В результате исследований, выполненных группой авторов (Ланда С.Б., Эмануэль В.Л. и др. [1]) было обнаружено, что у здоровых людей, при низкой концентрации солей в моче, БТХ существует в виде формы Т&НЕ (7). При повышении концентрации солей в моче происходит обратимый переход Т&НЕ (7) → Т&НЕ (28), а при уменьшении концентрации соли происходит обратный переход Т&НЕ (28) → Т&НЕ (7). При этом за счет повышенной жесткости форма Т&НЕ (28) существует в растворе в виде микрофибрил, препятствующих агрегации кристаллов оксалатов.

Значительная часть БТХ исходно находится в виде формы Т & НЕ (28). Увеличение концентрации катионов выше физиологического уровня приводит к экранированию анионного заряда БТХ и агрегации данной формы с микрокристаллами оксалатов кальция. При взаимодействии мицелл Т & НЕ (28) с микрокристаллами оксалатов кальция образуются нерастворимые агрегаты. Образовавшиеся агрегаты Т & НЕ (28) с микрокристаллами — Т & НЕ (28)А, являются зародышами мочевых конкрементов (центрами кристаллизации).

Преимущественный состав камней зависит от растворимости данной соли, ее экскреции в почечных канальцах и общего объема выделяемой мочи [25]. Как правило, первичные конкременты образуются из растворимых солей кальция и оксалата (оксалатные камни). Отложения фосфатных солей также связаны с повышенной экскрецией кальция, а также рН мочи. Камни, состоящие из относительно малорастворимой мочевой кислоты (уратные конкременты), легче возникают при изменении рН. При титровании кальция или оксалата в моче показано, что так называемый предел метастабильности, по достижении которого наступает выпадение конкрементов (Са-окс или Са-фосфата), значительно понижен у больных МКБ по сравнению с соответствующей группой контроля [5]. Это позволяет предположить о значительном ослаблении у больных МКБ тех механизмов, которые в норме защищают от выпадения нерастворимых конкрементов.

Гиперкальциурия. Этот лабораторный симптом выявляется примерно у 30–50% детей с симптомами МКБ. Это нарушение минерального обмена может быть вызвано множеством причин. Наиболее часто наблюдается идиопатическая (чаще всего — наследственная) форма гиперкальциурии, не сопровождающаяся гиперкальциемией и не имеющая определенных причин. Это состояние обычно передается аутосомно-доминантно, с неполной пенетрантностью и наблюдается примерно у 4% здоровых детей [17]. Гиперкальциурия диагностируется при уровнях экскреции кальция выше 4 мг/кг/сут у детей старше 2 лет. Отношение кальция к креатинину у детей школьного возраста менее 0,2 мг/мг считается нормальным, хотя у младших детей могут отмечаться и более высокие значения. При выявлении у ребенка гиперкальциурии надо исключить несколько патологических состояний. Так, при наличии повышенных уровней кальция в крови, необходимо исключить гиперпаратиреоз и гипервитаминоз D, а также некоторые злокачественные заболевания, идиопатический артрит, избыток кортикостероидов в организме и др.

Нужно также выяснить, не принимает ли больной диуретики (в том числе фуросемид, ацетазоламид, топиромат). Причиной этого может быть также кетогенная диета.

Генетические заболевания, связанные с нормокальцемической гиперкальциурией. К редким моногенным заболеваниям, вызывающим гиперкальциурию, относят, в частности, болезнь Дента. Специфические мутации гена эндосомного хлоридного канала (CLCN5), сцепленного с X-хромосомой, приводят к потерям низкомолекулярных белков, в том числе паратиреоидного гормона. При этом возрастают уровни кальцитриола в крови (производного витамина D) и развивается кальциурия с камнеобразованием. В более редких случаях фенотип синдрома Дента связан с мутацией гена *OCRL* («Дент-2»). Другой характерный тип моногенной патологии кальциевого обмена связан с патологическим усилением функции гена кальций-чувствительного рецептора (ген *CaSR*). Такие мутации с усилением функции гена приводят к снижению ПТГ в сыворотке и падению реабсорбции кальция дистальных трубках и восходящих сегментах, что вызывает гипокальциемию [28]. При назначении витамина D с целью повышения уровня кальция и ПТГ развивается выраженное накопление кальция в моче с образованием камней в почках.

Генетические нарушения ионного обмена в почках часто связаны с мутациями генов семейства *SLC* (solute carriers). В клеточных мембранах встроены десятки различных белков-транспортёров малых молекул (ионов, аминокислот, кофакторов ферментов и др.). Эти белки способствуют трансмембранному переносу соответствующих молекул. Мутации генов, кодирующих тот или иной белок, приводят к нарушениям мембранного транспорта в клетках почек, печени или других тканей.

В частности, гиперкальциурия наблюдается у больных с синдромом Барттера (СБ) — аутосомно-рецессивного состояния, которое сопровождается потерей солей из организма, гипокатионемией, метаболическим алкалозом, гиперкальциурией. При этом наблюдается полиурия, обезвоживание, рвота и задержка развития [10]. У пациентов выявляются мутации генов *SLC12A*, *KCNJ1* и *BSND* genes (СБ I, II и IV типов), которые приводят к дисфункции восходящего сегмента петли Генле, начиная с периода новорожденности. Мутации гена *CLCKB* (СБ типа III) обычно ведут к более легким нарушениям функции петли Генле (классический СБ).

Другим примером генетической патологии солевого обмена является первичный ацидоз дистальных канальцев почек, обусловленный неспособностью клеток этих отделов секретировать ионы H^+

из-за дефекта белка-переносчика $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (доминантный ген *SLC4A1*) или в связи с дефицитом H^+ -АТФазы (гены *ATP6V1B1* или *ATP6V0A4*). Эти редкие наследственные синдромы проявляются системным ацидозом, и при этом не происходит закисления мочи до должных значений. Клиническая картина этого заболевания у детей младшего возраста определяется основным наследственным дефектом и включает в себя: полиурию, полидипсию, гиперкальциурию, гипоцитратурию, нефрокальциноз, мочекаменную болезнь и гипокалиемию.

Наследственный гипофосфатемический рахит также является редким наследственным заболеванием (1:20000 новорожденных). Чаще всего (но не всегда) он связан с мутациями гена *SLC34A3* что приводит к инактивации белков-переносчиков фосфата натрия типа IIc, которые в норме работают в проксимальных канальцах почек. Снижение реабсорбции фосфатов в почках ведет к резкому снижению фосфатов в крови, развитию рахита и недоразвитию костной системы. При этом отмечают также гиперкальциурию и мочекаменная болезнь, из-за эндогенной стимуляции выработки 1,25-дигидроксивитамина D и усиленного накопления и экскреции кальция в моче [18].

Фосфат кальция является обычным компонентом мочевых камней (обычно не более 10% общей массы). В некоторых случаях, однако, весовая доля фосфатов превышает 50%, и эти камни считают «фосфатными». Фосфаты в мочевых конкрементах могут содержаться в виде апатитов (аналогов фосфатов костной ткани). В отличие от апатитов, фосфатные конкременты в форме «брашитов» (замещенных фосфатов) весьма резистентны к разрушающим воздействиям и вызывают типичную клиническую картину МКБ.

Гипероксалурия. Роль повышения оксалатов в камнеобразовании столь же важна, как и уровни кальциурии, т.е. любые состояния, связанные с повышением их содержания в диете или усилением их продукции, могут вызвать образование оксалатных камней в почках. Считается, что нормальная экскреция оксалатов находится в пределах ниже 45 мг/сут и 55 мг/сут соответственно для женщин и мужчин [8]. Наиболее удобным критерием гипероксалурии, особенно у маленьких детей, является отношение оксалата к креатинину в моче, которое может применяться для определения уровней экскреции оксалата. Первичная гипероксалурия (ГОУ) возникает при ряде редких наследственных заболеваний, сопровождающихся усиленной выработкой оксалата в печени [10]. В зависимости от степени инактивации фермента, уровень гипероксалурии может быть высоким, приводя к ранней почечной патологии

и гибели ребенка, а в более легких случаях проявляется в виде мочекаменной болезни. В частности, она может быть связана с мутациями в гене *AGXT*, что приводит к инактивации фермента аланин-глиоксилатаминотрансферазы (АГТ), что, в свою очередь, ведет к накоплению глиоксалата, гликолята и оксалата в моче. Интересно, что необходимым кофактором АГТ является пиридоксин. Поэтому тяжелый авитаминоз В6 также может имитировать ГОУ типа I. ГОУ типа II связана с мутациями гена *GRHPR*, кодирующего энзим глиоксилатредуктазу. При этом с мочой выделяются повышенные количества оксалата и 1-глицериновой кислоты. В последние годы описана и ГОУ типа III с мутациями в гене *DHDPSL*, обнаруженными в нескольких семьях. Вторичная ГОУ чаще всего обусловлена особенностями питания, например — белковой диетой или повышенным потреблением оксалатов, причем существенное значение имеют также уровни абсорбции оксалатов в кишечнике, которые обусловлены локальной экспрессией соответствующих транспортных белков. При так называемой энтеральной оксалурии главную роль имеют нарушения функции кишечника и экзокринной поджелудочной железы. Так, любое нарушение переваривания и всасывания жиров в толстой кишке приводит к усилению абсорбции оксалатов в кишечнике и, соответственно, повышению их концентрации в моче [26]. В частности, оксалат является побочным продуктом обмена аскорбиновой кислоты, и высокие дозы витамина С также способствуют развитию гипероксалурии. Считается, что нарушенное всасывание жиров в кишечнике или хроническая диарея приводят к избытку жирных кислот, связывающих кальций, а свободный оксалат при этом поглощается и поступает в организм. Такие состояния наблюдаются при воспалительных процессах в кишечнике, целиакии, недостаточной ферментативной функции поджелудочной железы или резекции части толстого кишечника.

ДЕФИЦИТ ЦИТРАТА КАК ФАКТОР РИСКА МКБ

Как уже отмечалось, недостаток цитрата в моче является важным фактором, способствующим развитию МКБ. В качестве критерия сниженной экскреции цитрата предложены уровни ниже 500 мг/сут у женщин или менее 350 мг/сут у мужчин [24]. Уровни цитрата в моче определяются, прежде всего, его тубулярной реабсорбцией, которая угнетается при пониженной кислотности и наоборот. Поэтому заболевания с потерей щелочей (например — нарушения всасывания в кишечнике при диареях) или любой фактор, вызывающий метаболический ацидоз, в частности — гипокалиемию,

приводят к снижению цитрата в моче. Так, кетогенная диета, некоторые препараты (например — топирамат ацетазоламид и др.) хроническая диарея, довольно часто ассоциированы со снижением цитрата в моче. Богатая животными белками пища и низкое содержание растительных волокон способствуют снижению уровней цитрата [14]. Однако, несмотря на связь с рядом определенных факторов, большинство случаев гипоцитратурии не имеют доказанной причины, т.е., по крайней мере, некоторые из них могут иметь наследственную природу.

В поисках клинических эффектов гипоцитратурии, исследователи из Токио проводили оценку связей между камнеобразованием и генотипом почечного натрий-цитратного транспортного белка (NaDC-1), который экспрессируется в проксимальных канальцах почки [22]. Оценивался функциональный вариант I550V этого гена у 105 больных с повторными эпизодами МКБ с кальциевыми депозитами, и было показано, что гомозиготный генотип BB был ассоциирован с более низкими уровнями экскреции цитрата в моче и большим риском МКБ, нежели у гомозигот bb.

ЦИСТИНОВЫЙ УРОЛИТИАЗ

Цистинурия, как и подагра, описана клиницистами десятки лет назад и, как показано сейчас, является аутосомно-рецессивным нарушением транспорта аминокислот в проксимальных канальцах почек, связанным с мутациями генов *SLC3A1* или *SLC7A9* [12]. Цистинурия проявляется гиперэкскрецией с мочой цистина и двухосновных аминокислот (лизина, орнитина и аргинина). Заболевание в латентной форме проявляется уже в детском возрасте с образованием камней в почечных лоханках, а в старших возрастах появляются жалобы на почечные колики и другие признаки МКБ. Цистино-струвитные камни образуются из-за плохой растворимости цистина в моче. Далее могут присоединиться мочевые инфекции и развиться почечная недостаточность.

РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В МКБ

Мочевая кислота является, как известно, продуктом распада пуриновых оснований. Этот продукт катаболизма относительно слабо растворим в биологических жидкостях и поэтому входит в состав мочевых конкрементов. Однако соли мочевой кислоты сами по себе способны снижать растворимость оксалатов, что способствует их усиленной кристаллизации [13].

Экскреция мочевой кислоты связана с распадом нуклеиновых кислот в сменяющихся клеточных популяциях. Поэтому максимальные возрастные уровни уратов в моче выявляют у новорожденных.

Относительные уровни экскреции уратов (по отношению к креатинину) становятся более стабильными в возрасте после 2 лет, у подростков содержание мочевой кислоты постепенно достигает «взрослых» значений [6]. Повышенные уровни мочевой кислоты при низких значениях pH мочи являются важнейшим фактором риска МКБ. Обычно гиперурикозурия вызвана врожденным повышением содержания мочевой кислоты в крови по причинам наследственного характера — нарушениям пуринового метаболизма, но также и в связи с лимфопролиферативными заболеваниями, полицитемией и другими злокачественными заболеваниями.

Другие причины гиперурикозурии — животная диета, гемолитические состояния, «синие» пороки сердца, прием определенных препаратов (пробенецид, салицилаты, лозартан) и др. Подагра является одним из первых заболеваний, внесенных А. Гарродом в реестр «метаболических ошибок» обмена веществ. В ее генезе несомненна роль избыточного накопления мочевой кислоты, что приводит к отложениям уратов не только в почках, но и суставах, кожных структурах и др. Что касается редких генетических синдромов с образованием уратных конкрементов, то к ним, в частности, относят синдром Леш–Найана, обусловленный полным дефицитом фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (HGPRT) и накоплением мочевой кислоты в организме. Ген *HGPRT* расположен на X-хромосоме, поэтому данное заболевание встречается только у мальчиков. Синдром включает в себя: нефропатию, МКБ, симптомы подагры, характерные неврологические нарушения (см. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man на портале: www.ncbi.nlm.nih.gov). Известны мутации генов транспортных белков *SLC22A12* или *SLC2A9*, которые кодируют транспортеры уратов. Эти белки экспрессируются в проксимальных тубулах почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптоматическая мочекаменная болезнь в детском возрасте встречается относительно редко и чаще всего связана с нарушениями метаболизма минералов приобретенного или наследственного характера.

Риск МКБ зависит от особенностей питания и наследственных факторов. В связи с этим все дети с выявленным уролитиазом должны обследоваться на наличие различных факторов риска. Различные факторы наследственной предрасположенности выявляются у подавляющего большинства детей с МКБ. При этом повторные эпизоды заболевания отмечают у значительной части пациентов. Анатомические

аномалии развития мочевых путей также являются существенным фактором риска, что должно быть предметом дополнительных исследований с применением современных методов визуализации. Мочевые инфекции часто сопутствуют мочекаменной болезни и в некоторых случаях могут быть причиной возникновения «инфекционного» уrolитиаза.

Важнейшую роль в диагностике и определении причин МКБ у детей играет лабораторное обследование с целью выявления метаболических нарушений, способствующих образованию мочевых камней.

Таким образом, выявление индивидуальных факторов камнеобразования, применение щадящих методов удаления конкрементов и адекватная метафилактика (профилактика рецидивов) являются основными направлениями современного изучения мочекаменной болезни. Учитывая особенности предрасполагающих факторов и наличия конкретных нарушений минерального обмена, больным с МКБ назначаются те или иные рекомендации по образу жизни и диете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ланда С.Б., Егоров В.В., Чухловин А.Б. Применение метода динамического светорассеяния для исследования обратимых мегамолекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уrolитиаза. Клинико-лабораторный консилиум. 2008; 6: 33–8.
2. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Факторы риска возникновения мочекаменной болезни у детей. Урология. 2007; 6: 87–90.
3. Чухловин А.Б., Эмануэль Ю.В., Напалкова О.В., Ланда С.Б., Эмануэль В.Л. Роль локальных инфекций в генезе мочекаменной болезни. Нефрология. 2011; 15 (3): 11–17.
4. Эмануэль В.Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек (2-е изд., испр. и доп.). СПб.: Трида. 2006.
5. Asplin J.R., Parks J.H., Nakagawa Y., Coe F.L. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002; 61: 1821–29.
6. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediat. Nephrol.* 1993; 7: 105–18.
7. Cameron M.A., Sakhaee K., Orson W.M. Nephrolithiasis in children. *Pediat. Nephrol.* 2005; 20: 1587–92.
8. Coe F.L., Parks J.H. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. The Kidney (D. Seldin and G. Giebisch eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 1841–67.
9. Coe F.L., Evans A., Worcester E. Kidney stone disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2598–2608.
10. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediat. Clin. North Am.* 2012; 59: 881–96.
11. Coward R.J.M., Peters C.J., Duffy P.G., Corry D., Kellett M.J., Choong S. et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 962–65.
12. Dello Strologo L., Pras E., Pontesilli C. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2547–53.
13. Grover P.K., Ryall R.L., Marshall V.R. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int.* 1992; 41: 149–54.
14. Hess B., Michel R., Takkinen R. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber and low urine volume to be added to the list. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 642–49.
15. Kokorowski P.J., Hubert K., Nelson C.P. Evaluation of pediatric nephrolithiasis. *Indian J. Urol.* 2010; 26: 531–35.
16. Koyun M., Güven A.G., Filiz S., Akman S., Akbas H., Baysal Y.E. et al. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediat. Nephrol.* 2007; 22: 1297–301.
17. Kruse K., Kracht U., Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 1984; 143 (1): 25–31.
18. Lorenz-Depiereux B., Benet-Pages A., Eckstein G. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78: 193–201.
19. Maxfield M. Fractionation of the urinary mucoprotein of Tamm and Horsfall. *Arch. Biochem.* 1960; 89: 281–85.
20. McKay C.P. Renal stone disease. *Pediat. Rev.* 2010; 31: 179–88.
21. Meagher T., Sukumar V.P., Collingwood J., Crawley T., Schofield D., Henson J. Low dose computed tomography in suspected acute renal colic. *Clin. Radiol.* 2001; 56: 873–76.
22. Okamoto N., Aruga S., Matsuzaki S., Takahashi S., Matsushita K., Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int. J. Urol.* 2007; 14: 344–9.
23. Porowski T., Zoch-Zwierz W., Konstantynowicz J., Taranta-Janusz K. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. *Pediat. Nephrol.* 2008; 23: 1123–28.
24. Parks J.H., Coe F.L. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1986; 30: 85–90.
25. Parks J.H., Coward M., Coe F.L. Correspondence between stone formation and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1997; 51: 894–900.

26. Parks J.H., Worcester E.M., O'Connor R.C., Coe F.L. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 255–65.
27. VanDervoort K., Wiesen J., Frank R. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J. Urol.* 2007; 177: 2300–5.
28. Vezzoli G., Tanini A., Ferrucci L., Soldati L., Bianchin C., Franceschelli F. et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2517–23.
29. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2810–16.

CURRENT DIAGNOSTICS OF THE CHILDHOOD UROLITHIASIS

Emanuel V.L., Chukhlovina A.B., Tretjak A.T., Vostokova L.P., Sevostianova M.Yu.

◆ **Resume.** The review considers diagnostic aspects of renal stone disease, or urolithiasis (UL) in children. Population prevalence and clinical features of pediatric UL are under discussion, along with most effective visualization approaches. Different risk factors of the kidney stone disease are considered, including various metabolic, climatic and ecological disorders, e.g., hyperoxaluria, hypercalciuria, certain local microbial infections, such as *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealytica*, *Ureaplasma urealytica* etc.) Some specific features of clinical symptomatology in childhood urolithiasis are also under consideration. Protective mechanisms of the local Tamm-Horsfall protein and high citrate production are discussed. This protein performs some anti-infectious functions, as well stabilizes a complex salt balance in the urine, thus increasing solubility threshold for the salts. We have noted that prevalence of the high-molecular-weight 28 kDa isoform of the Tamm-Horsfall protein over the 7-kDa form seems to be an important protective factor in potential development of urolithiasis. We mention here a number of rare genetic syndromes is listed which cause specific inherited disorders of calcium, hyperoxaluria, or uric acid salts accumulation. In summary, we postulate a need of individualized diagnostics of urinary metabolic markers in the UL patients, in order to arrange metaphylactic measures, in order to prevent recurrent formation of kidney stones and possible urolithiasis episodes in future.

◆ **Key words:** Urolithiasis; childhood; symptoms; risk factors; metabolic disorders; inherited syndromes.

REFERENCES

1. Landa S.B., Egorov V.V., Chukhlovina A.B. Primenenie metoda dinamicheskogo svetorasseyaniya dlya issledovaniya obratimnykh megamolekulyarnykh kompleksov belka Tamm-Horsfalla i ikh roli v ranney diagnostike urolitiya [The application of the method of dynamic light scattering to study reversible megapolysomancy protein complexes Tamm-Horsfall and their role in early diagnosis of urolithiasis]. *Kliniko-laboratornyy konsilium.* 2008; 6: 33–8.
2. Cherepanova E.V., Dzeranov N.K. Faktory riska vozni-knoveniia mochekamennoy bolezni u detey [The risk factors for urolithiasis in children]. *Urologiya.* 2007; 6: 87–90.
3. Chukhlovina A.B., Emanuel' Yu.V., Napalkova O.V., Landa S.B., Emanuel' V.L. Rol' lokal'nykh infektsiy v geneze mochekamennoy bolezni [The role of local infection in the Genesis of kidney stones]. *Nefrologiya.* 2011; 15 (3): 11–17.
4. Emanuel' V.L. Laboratornaya diagnostika zabolevaniy pochek [Laboratory diagnosis of kidney diseases]. 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: Triada. 2006.
5. Asplin J.R., Parks J.H., Nakagawa Y., Coe F.L. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002; 61: 1821–29.
6. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediat. Nephrol.* 1993; 7: 105–18.
7. Cameron M.A., Sakhaee K., Orson W.M. Nephrolithiasis in children. *Pediat. Nephrol.* 2005; 20: 1587–92.
8. Coe F.L., Parks J.H. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. The Kidney (D. Seldin and G. Giebisch eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 1841–67.
9. Coe F.L., Evans A., Worcester E. Kidney stone disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2598–2608.
10. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediat. Clin. North Am.* 2012; 59: 881–96.
11. Coward R.J.M., Peters C.J., Duffy P.G., Corry D., Kellett M.J., Choong S. et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 962–65.
12. Dello Strologo L., Pras E., Pontesilli C. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2547–53.
13. Grover P.K., Ryall R.L., Marshall V.R. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int.* 1992; 41: 149–54.
14. Hess B., Michel R., Takkinen R. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber and low urine volume to be added to the list. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 642–49.
15. Kokorowski P.J., Hubert K., Nelson C.P. Evaluation of pediatric nephrolithiasis. *Indian J. Urol.* 2010; 26: 531–35.
16. Koyun M., Güven A.G., Filiz S., Akman S., Akbas H., Baysal Y.E. et al. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediat. Nephrol.* 2007; 22: 1297–301.

17. Kruse K., Kracht U., Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur.J. Pediatr.* 1984; 143 (1): 25–31.
18. Lorenz-Depiereux B., Benet-Pages A., Eckstein G. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am.J. Hum. Genet.* 2006; 78: 193–201.
19. Maxfield M. Fractionation of the urinary mucoprotein of Tamm and Horsfall. *Arch. Biochem.* 1960; 89: 281–85.
20. McKay C.P. Renal stone disease. *Pediatr. Rev.* 2010; 31: 179–88.
21. Meagher T., Sukumar V.P., Collingwood J., Crawley T., Schofield D., Henson J. Low dose computed tomography in suspected acute renal colic. *Clin. Radiol.* 2001; 56: 873–76.
22. Okamoto N., Aruga S., Matsuzaki S., Takahashi S., Matsushita K., Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int.J. Urol.* 2007; 14: 344–9.
23. Porowski T., Zoch-Zwierz W., Konstantynowicz J., Taranta-Janusz K. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1123–28.
24. Parks J.H., Coe F.L. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1986; 30: 85–90.
25. Parks J.H., Coward M., Coe F.L. Correspondence between stone formation and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1997; 51: 894–900.
26. Parks J.H., Worcester E.M., O'Connor R.C., Coe F.L. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 255–65.
27. VanDervoort K., Wiesen J., Frank R. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J. Urol.* 2007; 177: 2300–5.
28. Vezzoli G., Tanini A., Ferrucci L., Soldati L., Bianchin C., Franceschelli F. et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2517–23.
29. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2810–16.

◆ Информация об авторах

Эмануэль Владимир Леонидович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 191089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8. E-mail: vladimirem1@gmail.com.

Чухловин Алексей Борисович — д-р. мед. наук, профессор, зав. лабораторией лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

Третьяк Анна Тимофеевна — научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.

Востокова Любовь Павловна — научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Севостьянова Мария Юрьевна — клинический ординатор, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 191089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8. E-mail: mari-svn@yandex.ru.

Emanuel Vladimir Leonidovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine. State Budget Educational Institution "The First St.Petersburg State Medical University". 6/8, L.Tolstogo St., St. Petersburg, 191089, Russia. E-mail: vladimirem1@gmail.com.

Chukhlovin Aleksey Borisovich — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

Tretjak Anna Timofeevna — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.

Vostokova Lubov Pavlovna — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Sevostianova Maria Yurievna — Department Resident Doctor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine. State Budget Educational Institution "The First St.Petersburg State Medical University". 6/8, L.Tolstogo St., St. Petersburg, 191089, Russia. E-mail: mari-svn@yandex.ru.