TOUE HHE KANHA

Необходимость тесного взаимодействия между методами удаления камней и процедурами, предотвращающими рецидивы, является абсолютной предпосылкой успеха

ПОЧЕЧНЫЕ КАМНИ

Оригинал

Перевод: Елена Лисицына | Редакция: Николай Лисицкий | Оформление: Никита Родионов, Cornu Ammonis | Верстка: Cornu Ammonis

Почечные камни представляют собой отложения минералов в почечных чашечках и лоханках, которые обнаруживаются нефиксированными, либо прикрепленными к почечным сосочкам. Они содержат кристаллические и органические компоненты и образуются, когда моча перенасыщается минералами. Оксалат кальция является основным компонентом большинства камней, многие из которых формируются на основе фосфата кальция, называясь бляшками Рэндалла, что представлены на поверхности почечных сосочков. Камнеобразование широко распространено, его частота достигает 14,8% и постоянно растет, а частота рецидивов камнеобразования в течение 5 лет после первого эпизода достигает 50%. Факторами риска образования камней, которые, в свою очередь, могут привести к развитию артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности и терминальной стадии хронической болезни почек, считаются ожирение, диабет, артериальная гипертензия и метаболический синдром. Тактика ведения почечнокаменной болезни, имеющей клинические проявления, претерпела изменения от хирургической литотомии до малоинвазивных эндоурологических вмешательств, что снизило заболеваемость пациентов, повысило уровень полного избавления от камней и улучшило качество жизни пациентов. Профилактика рецидива подразумевает изменения поведенческих особенностей и питания, а также фармакологических методов лечения, специфичных к определенному типу камней. Существует большая потребность в профилактике рецидивов, что требует углубленного понимания механизмов камнеобразования, которое поспособствует разработке более эффективных препаратов.

Почечные камни (calculi) — минеральные конкременты в почечных чашечках и лоханках (Рис. 1), которые обнаруживаются как свободно лежащими, так и прикрепленными к почечным сосочкам. В отличие от этого, диффузная паренхиматозная кальцификация почек называется нефрокальциноз [1]. Камни, которые образуются в мочевом тракте (что известно как нефролитиаз или уролитиаз), формируются, когда моча перенасыщается минеральными солями, что приводит к формированию кристаллов, их росту, агрегации и фиксации в почках [2]. В целом, примерно 80% почечных камней образовано оксалатом кальция (CaOx) с примесью фосфата кальция (СаР). Камни, состоящие из мочевой кислоты, струвита и цистина, распространены в 9%, 10% и 1%, случаев соответственно [3]. Моча также может перенасыщаться определенными, относительно нерастворимыми препаратами или их метаболитами, что приводит к формированию кристаллов в собирательных канальцах почек (ятрогенные камни). Например, у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимают такие ингибиторы протеаз, как индинавир и атазанавир, имеется риск развития нефролитиаза [4]. Как индинавир, так и атазанавир метаболизируются в печени, при том значительная часть препарата экскретируется в мочу в неизмененном виде, что приводит к образованию кристаллов и формированию почечных камней [5]. Даже в случае комплексного лекарственного режима, атазанавир может кристаллизоваться в моче, способствуя образованию почечных камней [6].

Слаборастворимые диетические примеси также могут кристаллизоваться и приводить к камнеобразованию. Например, меламин был причастен к гибели собак и кошек [7,8] и в 2008 году в Китае вызвал серьезную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения. Примеси меламина

в детских смесях привели к образованию камней и ложных камней в мочевом тракте более чем у 294000 младенцев [9, 10], более 50000 из которых были госпитализированы. В результате 6 пациентов скончались.

Камнеобразование — распространенное заболевание, чья 5-летняя частота рецидивов составляет примерно 50% [11]. Распространенность этой патологии постоянно увеличивается в течение последних 50 лет, ожидается дальнейший рост, вызванный изменением образа жизни, диетических предпочтений и глобальным потеплением [12-14]. Ожирение [15], диабет [16-18], гипертензия [13, 17, 19] и метаболический синдром [20] считаются факторами риска камнеобразования. У пациентов, имеющих камни в почках, напротив, возрастает риск гипертензии [19, 21], хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии хронической болезни почек (ТХБП) [22-25]. Расходы на здравоохранение, связанные с камнеобразованием также возросли, увеличившись с 2 миллиардов долларов США до 10 миллиардов долларов США только на территории Соединенных Штатов.

Были достигнуты значительные успехи в областях медикаментозного и хирургического лечения пациентов с почечными камнями. Камни могут быть фрагментированы с помощью ударно-волновой литотрипсии (УВЛ), что потворствует их выведению с мочой, или удалены хирургически путем чрескожной нефролитотомии (ЧКНЛ) или ретроградной внутриренальной хирургии (РВРХ). ЧКНЛ включает в себя прямой эндоскопический доступ к почке посредством рассечения боковой поверхности живота, тогда как РВРХ осуществляется с использованием гибкого оптоволоконного уретроскопа, обеспечивающего доступ к верхним отделам мочевого тракта через естественные пу-

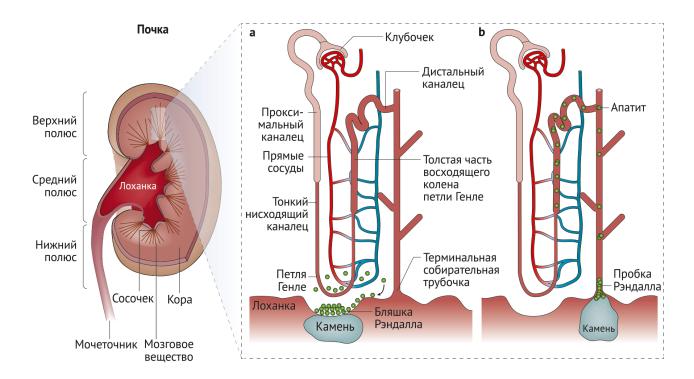


Рисунок 1 | Макроскопическая и микроскопическая морфология почек человека и локализация камней.

а | Согласно механизму фиксированных частиц, камни образуются как депозиты фосфата кальция (CaP) в интерстиции (апатит), растут кнаружи, достигая поверхности почечного сосочка, где подвергаются воздействию мочи в лоханке, образуя ядро для отложения оксалата кальция (CaOx). Это приводит к формированию CaOx камней, прикрепленных к CaP основе, которые также известны как бляшки Рэндалла.

b | В отличие от этого, согласно механизму свободных частиц, например, CaP, мочевая кислота или цистиновые кристаллы образуются в почечных канальцах, продвигаются вместе с мочой, скапливаются и закупоривают терминальные собирательные трубочки. Такие пробки, называемые пробками или очагами Рэндалла, контактируют с мочой в лоханке. Отложение кристаллов CaOx на CaP пробки приводит к формированию в почках CaOx камней.

ти. Медикаментозная терапия используется для облегчения прохождения камней, способствует их изгнанию и снижает вероятность рецидивов. Также нами было достигнуто понимание важных аспектов патогенеза камней. Данный обзор уделяет основное внимание медикаментозным и хирургическим тактикам, которые практикуются в настоящее время, а также современному пониманию патогенеза почечнокаменной болезни.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Недавний обзор эпидемиологических данных из семи стран показал, что уровни заболеваемости нефролитиазом составляют от 114 до 720 случаев на 100000 индивидов, а его распространенность — 1,7-14,8% и практически во всех странах эти показатели, похоже, растут [27]. Согласно данным национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES), в США распространенность самостоятельных обращений в медицинские учреждения по поводу почечных камней увеличилась почти в три раза: с 3,2% в период с 1976 по 1980 годы, до 8,8% в период с 2007 по 2010 годы [12, 28]. Распространенность почечнокаменной болезни у живущих в Великобритании людей всех возрастов увеличилась на 63% (7,14 — 11, 62%) в период между 2000 и 2010 годами [29].

Склонность к камнеобразованию варьируется в зависимости от пола, этнической принадлежности и места проживания. Хотя исторически сложилось так, что камни встречались у мужчин в 2-3 раза чаще, чем у женщин, последние данные указывают на то, что это несоответствие уменьша-

ется. Например, по данным национальной выборки стационарных больных, соотношение мужчин и женщин, выписанных из больницы, снизилось с 1,7 в 1997 году до 1,3 в 2002 году [30]. Соотношение мужчин и женщин, имеющих камни в почках, также снизилось в Рочестере, Миннесота, США, с 3,1 до 1,3 между 1970 и 2000 годами [31]. Во Флориде (США), анализ использования средств, затраченных на процедуры, выполняемые больным нефролитиазом, выявил, что показатели среди женщин росли быстрее, чем среди мужчин в период между 1998 и 2004 годами [32]. В Канаде 48% увеличение терапевтических вмешательств по поводу камней между 1991 и 2010 годами объяснялось главным образом увеличением частоты выполнения процедур среди женщин [33]. Не совсем понятна причина вспышки почечнокаменной болезни у женщин, но имеются предположения, что она может быть связана с изменениями образа жизни и диеты, которые привели к увеличению среди женщин частоты случаев ожирения, которое, в свою очередь, известно как фактор риска камнеобразования [30].

Уже давно признаны расовые и этнические различия в распространенности мочекаменной болезни. В США у неиспаноязычных белых индивидов отмечается самая высокая распространенность среди расовых и этнических групп (10,3%), за ними следуют латиноамериканцы (6,4%) и неиспаноязычные афроамериканцы (4,3%) [12]. Сравнение данных NHANES II (1988-1994) с данными NHANES III (2007-2010) показало, что рост распространенности почечных камней среди латиноамериканцев и афроамериканцев был почти в два раза выше, чем у их белокожих коллег [12, 28].

3

Географическая изменчивость мочекаменной болезни обычно отображает факторы риска окружающей среды, заболевание превалирует в жарком, засушливом климате. В США почечные камни чаще встречаются в южных и юго-восточных регионах, а их распространенность наиболее низка на западе страны [28, 34-37]. После наблюдения за другими факторами было показано, что температура и солнечный свет независимо влияют на распространенность мочекаменной болезни [35].

Многочисленные системные заболевания и факторы были ассоциированы с высоким риском камнеобразования. Увеличение веса, ИМТ [15, 38, 39] и диабет [18, 40] были отмечены в крупных проспективных когортных исследованиях, где коррелировали с риском возникновения почечных камней, причем в некоторых когортах большее влияние было отмечено на женщин, чем на мужчин. Многовариантная модель, основанная на недавних данных NHANES, показала, что ожирение и диабет были ассоциированы с 55% (95% ДИ: 1.25–1.94; Р<0.001) и 59% (95% ДИ: 1.22–2.07; Р<0.001) повышением риска почечных камней, соответственно [12]. Метаболический синдром также был ассоциирован с риском камнеобразования, данные NHANES указывают, что число метаболических признаков коррелирует с риском камней [41]. Jeong и коллеги [42] обнаружили, что в обследуемой в Азии популяции, среди индивидов с метаболическим синдромом частота радиографически подтвержденных почечных камней была на 25% выше (95% ДИ: 1.03-1.50; Р<0.001).

В заключение необходимо отметить, что риск кардиоваскулярных заболеваний был ассоциирован с почечными камнями в анамнезе, но окончательная причинно-следственная связь не была установлена. Ферраро и коллеги [43] продемонстрировали умеренно высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин, имеющих камни в анамнезе (корректировка относительных рисков 1,3; 95% ДИ: 1,04-1,62), но среди мужчин в трех крупных проспективных когортах не было отмечено подобного. Аналогичным образом, среди индивидов, зарегистрированных в канадской системе здравоохранения, риск развития инфаркта миокарда был на 63% выше среди пациентов с камнями (95% ДИ: 1.51-1.76), наибольшее воздействие при этом оказывалось на женщин [44]. В результате анализа сопряженных пар в Олмстед Каунти, Миннесота, США, скорректированных по конфаундерам, было отмечено, что камнеобразование на 31% увеличивает риск развития инфаркта миокарда в общей популяции (95% ДИ: 1.02-1.69) [45].

МЕХАНИЗМЫ/ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В данных, полученных от пациентов с мочекаменной болезнью представлены визуальные и гистологические исследования почек, микроскопические и биохимические анализы мочи и определения кристаллической природы камней. Подобные данные наблюдений обеспечивают лишь "моментальный снимок" окончания длительного процесса камнеобразования. Для понимания механических деталей были разработаны теоретические модели, а также модели на животных и клеточных культурах. Бесспорно, результаты, полученные из таких исследований, обеспечивают лучшее понимание патогенеза камнеобразования и описываются ниже.

Микроструктура почечных камней

Почечные камни — это плотные массы, размеры которых варьируются от песчинки до жемчужины (или крупнее). Камнеобразование не сопровождается развитием клинической симптоматики. В зависимости от их состава, камни имеют желтый или коричневый цвет и гладкую, либо зазубренную поверхность. Они состоят из кристаллов (Рисунок 2) и повсеместно распространенного органического матрикса (Рисунок 3), который не только покрывает кристаллы, но также присутствует внутри них и в межкристаллическом пространстве [46-48]. Матрикс кальцифицированных камней содержит множество макромолекул, среди которых остеопонтин (который также играет роль в биоминерализации кости), интер-α-ингибитор (плазменный белок) и мочевой протромбиновый фрагмент 1 (МПТФ1) — все они обычно присутствуют в моче [49], хоть и в небольших количествах [49-51]. Матрикс также содержит различные формы липидов, которые, как было показано, индуцируют образование "ядер" кристаллизации [52-56]. Связь между кристаллами и матриксом, по-видимому, начинается на ранних стадиях образования центров кристаллизации и продолжается на протяжении фаз формирования и роста развивающихся камней. Хотя некоторые молекулы мочи, такие как МПТФ1, считаются ингибиторами кристаллообразования, другие, такие как остеопонтин могут действовать как в качестве ингибиторов, так и промоторов кристаллизации [57]. Кажется, что эти молекулы продуцируются в качестве защитной реакции на минерализацию. Однако показано, что кристаллы как CaOx, так и CaP индуцируют продукцию макромолекул, которые ингибируют и/или модулируют кристаллизацию [51, 58-60].

Типы камней

Четыре основных типа камней названы в честь их основных составляющий. Наиболее распространены кальциевые камни, которые встречаются как в виде отдельных кристаллов СаОх и СаР, так и в их комбинации. Большинство почечных камней частично или полностью состоят из CaOx, который существует в виде моногидрата или дигидрата. Отдельные кристаллы моногидрата СаОх (СОМ) тонкие и пластинчатые и, обычно, приобретают форму "гантели", посредством спаривания, как это наблюдается в мочевом осадке. Внутри камней кристаллы СОМ располагаются радиально, как веерообразные профили с отчетливыми концентрическими слоями, демонстрирующими рост кристаллов и камней кнаружи. Кристаллы дигидрата СаОх (СОД) имеют характерную тетрагональную бипирамидальную форму как в мочевом осадке, так и в почечных камнях. Камни СаОх мелкие, с глянцевыми внешними поверхностями, обычно содержат кристаллы СОМ и СОД. Камни СОМ более распространены, чем чистые камни СОД [61]. В смешанных камнях кристаллы СОД представлены преимущественно на поверхности камня, которая выглядит зазубренной. Напротив, камни, состоящие только из СОМ, имеют гладкие поверхности. Формирование СаОх камня — многоступенчатый процесс (см. ниже). Гиперкальциурия, гипероксалурия и гиперцитратурия — основные факторы риска.

СаР преимущественно определяется как основный СаР (апатит), дигидрат гидрофосфата кальция (брушит) или трикальций фосфат (витлокит). Чистые камни, образованные СаР, встречаются редко. Апатит — наиболее распространенный кристалл, входящий в состав почечных камней,

часто являющийся порошкообразной массой, заполняющей пространство между кристаллами других типов, среди которых преобладают кристаллы CaOx. Витлокит очень редок как в почечных камнях, так и в мочевом осадке. Брушит часто встречается в почечных камнях и присутствует в виде розеткообразных радиально расположенных тонких пластинчатых кристаллов. Гиперкальциурия, гипоцитратурия и повышение pH мочи — основные факторы риска формирования CaP камней [63].

Камни мочевой кислоты составляют 8-10% от всех почечных камней в мире. Они непропорционально высоко распространены у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью — двумя главными компонентами метаболического синдрома. В отличие от кальциевых камней, основной аномалией, ответственной за образование камней мочевой кислоты, признано резкое повышение кислотности мочи (рН < 5,5) [64]. В дополнение к нерастворимости мочевой кислоты при снижении рН мочи и дегидратации, с формированием камней мочевой кислоты были связаны условия, которые приводят к ее избыточной экскреции — гиперурикозурии. Подобные высокие уровни могут быть обусловлены избытком пуриновых оснований в употребляемой пище [65] или эндогенной гиперпродукцией мочевой кислоты, как бывает при подагре (подагрический диа-

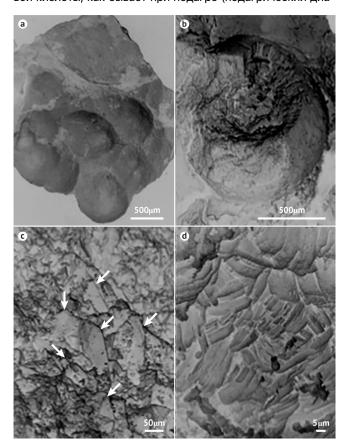


Рисунок $2 \mid$ Почечные камни из оксалата кальция, изученные с помощью сканирующей электронной микроскопии.

- ${f a}$ | На малом увеличении виден наружный узловой вид камня, образованного моногидратом оксалата кальция (CaOx).
- **b** | На ломаной поверхности показаны кристаллы моногидрата CaOx организованные в концентрические пластинки и радиальные борозды.
- с | Поверхность камня с кристаллами дигидрата CaOx в наружном слое. Показаны бипирамидальные кристаллы дигидрата кальция, выступающие на поверхность (стрелки), и напыление с крошечными кристаллами фосфата кальция.
- d | Поверхность камня, образованного CaOx моногидратом. Четко видна слоистая морфология кристаллов моногидрата CaOx.

тез). Повышенный катаболизм пуринов (наблюдаемый у лиц имеющих миелопролиферативные расстройства, или получающих химиотерапию) и использование препаратов, которые препятствуют почечной реабсорбции мочевой кислоты, также являются предрасполагающими факторами. Большинство камней мочевой кислоты компактны, похожи на гальку, где центральное ядро из слабо агрегированных кристаллов ангидрида мочевой кислоты окружено радиально расходящимися кристаллами ангидрида мочевой кислоты, организованными в концентрические пластинки [66, 67]. Некоторые камни имеют компактный внешний слой, под которым заключена пористая рыхлая сердцевина, состоящая из ангидрида мочевой кислоты, дигидрата мочевой кислоты и кристаллов СОМ, смешанных с органическим материалом.

Струвитные камни, также известные как "инфекционные камни", представляют 7-8% камней во всем мире и, как правило, развивается при вторичной к инфекционному процессу повышении продукции аммония такими продуцирующими уреазу организмами, как Proteus или Klebsiella. Затем, защелачивание мочи приводит к формированию кристаллов гексагидрата магний-аммонийфосфата [68]. Струвит и связанные с ним кристаллы карбоната апатита могут быстро вырастать в крупные камни, называемые коралловидными в соответствии с наличием у них роговидных выступов, которые занимают почечные лоханки и чашечки. Хотя исторически они ассоциируются с высокой смертностью, струвитные камни и их ассоциации с уросепсисом и инфекциями теперь можно лечить с помощью хирургических вмешательств и антибиотиков. В современности, эти типы камней известны своей склонностью к рецидивированию, особенно у индивидов с ослабленным иммунитетом при неполном удалении камня. Струвитные камни представляют собой крупные агрегаты ортотромбических, схожих формой с тонким угольным пластом, струвитных кристаллов, покрытые кристаллами сферулитного карбонатного апатита и смешанные с продуктами клеточного распада, часто выделяемыми бактериями [67].

Наконец, цистиновые камни формируются как результат аутосомно-рецессивного дефекта транспортера цистина [69]. Отсутствие его реабсорбции, приводит к увеличению экскреции цистина с мочой. При нормальном рН мочи цистин нерастворим и формирует цистиновые кристаллы, которые могут объединяться с образованием рецидивирующих камней в почках и мочевом пузыре. Цистиновые камни компактны, янтарно-желтого цвета, несколько матовые, имеют гомогенную сердцевину. Сильное увеличение камней и мочевого осадка позволяет выявить уникальную и характерную гексагональную структуру цистиновых кристаллов [62].

Химия камнеобразования

Было предложено несколько моделей образования почечных камней. Два доминирующих механизма инициации камнеобразования обычно описываются терминами "свободная частица" (когда кристаллы формируют "бляшки Рэндалла" в канальце) и "фиксированная частица" (когда камни растут на так называемых бляшках Рэндалла; Рисунок 1). Хотя эти концепции охватывают все возможные гипотетические модели начала камнеобразования, ни одна модель не может рационализировать доказательства, наблюдаемые у всех пациентов с камнями — вероят-

но, имеется множество факторов. Независимо от модели, химические процессы нуклеации и роста кристаллов необходимы для инициации и развития всех типов камней [70]. Камнеобразование обусловлено аномальной комбинацией факторов, которые влияют на термодинамическую движущую силу (перенасыщение) и кинетические (контроль скорости) процессы, вовлеченные в кристаллизацию различных формирующих камни минералов. Главной термодинамической движущей силой обоих стадий является степень перенасыщения жидкости, в которой проходит процесс инициации [70, 71]. Независимо от того, как проходит этот процесс — внеклеточно или внутриклеточно, на него действуют химические законы кристаллизации.

Образование "ядер" кристаллизации

Нуклеация (когда растворенные молекулы, рассеянные в растворителе, начинают группироваться) — это первая стадия кристаллизации, которая может происходить гомогенно или гетерогенно. Гомогенная нуклеация требует высокой степени перенасыщения соответствующим минералом. In vitro это обычно происходит в чистом, не содержащем твердых частиц растворе и в сосуде, который является химически инертным. Для сравнения, гетерогенная нуклеация наиболее вероятный механизм, посредством которого в моче происходит инициирование кристалла [71]. Этот процесс может проходить в присутствии частиц, состоящих из белков, других органических полимеров или кристаллов других минералов и проходит в "резервуарах", выстланных химически активными клеточными поверхностями. В отличие от гомогенной нуклеации, для инициации кристаллов путем гетерогенной нуклеации требуются более низкие уровни перенасыщения.

Перенасыщение

Оценка степени перенасыщения мочи каждым камнеобразующим минералом требует измерения 15 составляющих мочи, в том числе и любых кристаллов, которые могут осаждаться до или после позыва на мочеиспускание (мочеиспускания) [2, 70-75]. С помощью программы многократного описания ионов [2, 72-75], эти данные могут быть использованы для подсчета концентраций различных растворимых комплексов, образующихся среди составляющих мочи, ионной силой мочи и коэффициентами активности всех вовлеченных ионов. Используя эту информацию, можно рассчитать относительное перенасыщение (ОП) мочи, по отношению к интересующему минералу [73]. Теория ОП была бы реализована, если бы весь потенциальный кристаллический материал в моче оставался в растворенном состоянии.

Уровень ОП, при котором происходит нуклеация, известен как образование продукта из соответствующего минерала. Он не является фиксированной термодинамической константой, но охватывает диапазон значений перенасыщения, в пределах которого может происходить зарождение кристаллов de novo. Его значение зависит от нескольких факторов. Во-первых, на ОП влияет продолжительность времени инкубации. Чем дольше перенасыщенный раствор находится в покое, тем больше вероятность того, что в нем произойдет осаждение кристаллов. Чем выше исходное ОП, тем короче время нуклеации [76]. Низким исходным уровням ОП обычно требуются более продолжительные инкубационные периоды, предшествующие нуклеации, что важно для рассмотрения процессов кристаллообразования

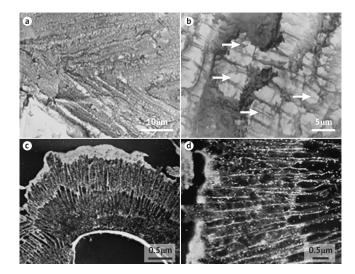


Рисунок 3 | Сканирующая электронная микроскопия и трансмиссионная электронная микроскопия почечных камней. Эти изображения демонстрируют универсальную природу органического матрикса, а также его тесную связь с кристаллическими компонентами камня. Фрагменты камня были деминерализованны, а затем рассмотрены с помощью электронного микроскопа. Камень и кристаллы сохраняли свою архитектуру даже после удаления кристаллических компонентов.

- а | Сканирующая электронная микроскопия органического матрикса кристаллов дигидрата оксалата кальция (CaOx) в CaOx камне. Органический матрикс организован в слои, но общая бипирамидальная архитектура кристалла дигидрата CaOx сохраняется даже после деминерализации.
- **b** | На ломаной поверхности "призрачного" кристалла моногидрата CaOx показаны внутренние пустоты (стрелки), образовавшиеся в результате утраты кристаллов моногидрата CaOx.
- с | Трансмиссионная электронная микроскопия органического матрикса показывает как минимум два слоя радиально организованных кристаллов моногидрата CaOx.
- **d** | Высокое увеличение кристаллов моногидрата CaOx из раздела "с", окрашенных антителами к остеопонтину (черные стрелки), демонстрирует его присутствие в матрице в значительных концентрациях.

в течение того короткого периода, когда происходит образование мочи в почках. Вторым фактором, который может повлиять на значение ОП, является возможность присутствия в моче ингибиторов нуклеации, которые могут замедлить процесс, "отравляя" участки активного роста на появляющихся кристаллах. Большинство исследований влияния ингибиторов нуклеации кальциевых солей проводились, основываясь на длительных инкубационных периодах (24-72 часа) и низких уровнях ОП, что не в полной мере отражает ситуацию в почках. Однако, многие из этих предполагаемых ингибиторов производят незначительный эффект на нуклеацию кальциевых солей в условиях, которые имитируют процессы кристаллизации в моче (т. е. высокие уровни ОП и малая продолжительность инкубации (3-4 минуты)). Кроме того, ОП тубулярной жидкости в отношении солей кальция часто превышает 3-4-минутные значения формирования продукта [78, 81]. Таким образом, концепция того, что ингибиторы нуклеации играют роль в профилактике содержащих кальций камней, сомнительна, поскольку их эффект может быть подавлен высокими концентрациями в перенасыщенной окружающей среде.

Рост кристаллов и агломерация

По мере того, как внутри почек происходит организация кристаллического ядра [71], воздействие мочи дает кам-

ню возможность расти путем коркообразования [82, 83]. Существует два основных пути (механизмы свободной и фиксированной частиц) создания ядра камня, оба из которых могут быть активны в любом из случаев камнеобразования, хотя камни, формирующиеся идиопатически, обычно прикреплены к бляшкам [84. 85] (Рисунок 1).

Согласно механизму свободных частиц [71, 77], кристаллы зарождаются, растут и соединяются в моче почечных канальцев. Как только кристаллы собираются в крупные частицы, они удерживаются внутри почек либо становятся слишком большими, чтобы пройти через канальцевые просветы, или прикрепляются к канальцевому эпителию [86]. При наличии значительного перенасыщения, кристаллические депозиты закупоривают собирательные каналы [87], формируя повреждения Рэндалла 2 типа или пробки [88], которые выступают в почечную лоханку и подвергаются воздействию содержащейся в ней мочи. Когда отверстия канальцев блокируются, стаз может способствовать образованию за пробками небольших камней. Аналогичным образом, посредством механизма свободных частиц в почечных чашечках также могут формироваться неприкрепленные камни.

В поддержку механизма свободных частиц выступают животные модели и исследования тканевых культур. Индуцированная в эксперименте гипероксалурия или гиперкальциурия приводит к нарастающему перенасыщению мочи и формированию кристаллов СаОх или СаР в просветах почечных канальцев [1, 89, 90]. Кристаллы сохраняются на участках, где затруднен отток мочи, в местах сужения канальцев (например, когда проксимальный каналец встречается с петлей Генле) или в основании сосочков, где почечные канальцы изгибаются [91]. Интересно, что собирательные канальцы щелевидные и более узкие, чем диаметр просвета протока, который препятствует пассажу мочи и может играть роль в закупорке протока [77, 86]. Ретенция кристалла также осуществляется путем прикрепления к почечному эпителию, а также к базальной мембране, которая обнажается при разрушении эпителия [1, 92].

Вероятно, этот механизм причастен к формированию апатитовых, брушитовых и цистиновых камней, а также СаОх камней, ассоциированных с гипероксалурией, как первичной, так и возникшей после бариатрических хирургических вмешательств [93-98]. Повреждение и отторжение эпителия широко распространено у пациентов с брушитовыми камнями и в случаях гипероксалурического образования СаОх камней [96, 99]. Пробки действуют как субстраты для депозитов будущих кристаллов и роста камней, а также могут иметь разнообразный кристаллический состав [96, 97].

Альтернативным механизмом камнеобразования является механизм фиксированных частиц, при котором камни формируются прикрепленными к кальцифицированным бляшкам на папиллярной поверхности. Бляшки, называемые бляшками Рэндалла, начинаются с образования кристаллов СаР и их отложения в почечном интерстиции [88, 100]. Значительное количество идиопатических СаОх камней формируется прикрепленным к бляшкам Рэндалла [87, 101, 102]. По-видимому, образующие бляшку депозиты СаР начинают формироваться в глубине почечного интерстиция, базальной мембране петли Генле [103, 104] или ассоциированными с собирательными канальцами и прямыми сосуда-

ми (кровеносные сосуды, которые пролегают параллельно петле Генле) [105, 106]. Хаггит и Питкок [107] исследовали почки в случайной выборке, состоящей из ста трупов, с помощью световой микроскопии и трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ). Они обнаружили в интерстиции положительные к ализариновому красителю (окрашивает кальций) слоистые сферулитные кристаллы, которые, при более внимательном рассмотрении при помощи ТЭМ были ассоциированы с коллагеновыми волокнами в интерстиции, а также с базальной мембраной собирательных канальцев. Кроме того, Кук и коллеги [103, 108] исследовали 62 нормальные почки и обнаружили в четырех кальцификаты, которые встречались в петле Генле и распространялись на медуллярный интерстиций. Также были вовлечены некоторые собирательные трубочки и кровеносные сосуды.

Рентгенография почек трупа с высоким разрешением была выполнена Столлером и др. [105]. Они отметили, что в 57% почек имелись субэпителиальные бляшки Рэндалла, которые уходили в глубь сосочков и были тесно связаны с собирательными канальцами и прямыми сосудами. Кроме того, были идентифицированы фон Косса-положительные (окрашивался СаР) сферические депозиты СаР, рассеянные в интерстиции, а также вокруг собирательных трубочек и кровеносных сосудов. Evan и др. [96] изучали почечные сосочки пациентов с различными причинами камнеобразования. Они сделали заключение, что все идиопатические кальциевые камни развивались прикрепленными к субэпителиальным бляшкам Рэндалла [109] и подтвердили ранние выводы Cooke и др. [103, 108] об участии базальной мембраны петли Генле в развитии бляшек Рэндалла. В таких интерстициальных бляшках были определены остеопонтин [3, 110], тяжелая цепь интер-а-ингибитора [111, 112], коллаген [103, 104, 107] и цинк [113]. Интересно, что бляшки Рэндалла никогда не превращаются в камни. Бляшки также были определены в почках, где не происходило формирование камней [107].

Далее, Эван и др. [96, 114] предположили, что депозиты мигрируют из базальной мембраны петли Генле в окружающий интерстиций, где связываются с коллагеном 1 типа, сливаясь в синцитий, в котором островки минералов "плавают" в органическом "море". Микроскопические и аналитические исследования бляшек показали, что осаждение в интерстиции СаР происходит в тесной связи с продуктами клеточного распада, связанными с мембраной везикулами, некоторым неидентифицированным волокнистым материалом и коллагеновыми волокнами [100] (Рисунок 4). Некоторые везикулы содержали иглообразные кристаллы, предположительно образованные СаР [100]. Соответственно, возникло предположение, что связанные с мембраной везикулы, размножающиеся посредством минерализации коллагена, приводят к смещению "фронта" минерализации к субэпителиальной зоне почечных сосочков и образованию бляшек Рэндалла [100]. Таким образом, мнения относительно истоков возникновения бляшек Рэндалла расходятся. Начинается ли этот процесс с базальной мембраны петли Генле, прямых сосудов или собирательных трубочек, или же в интерстиции, откуда распространяется кнаружи, вовлекая в процесс все компоненты почечного сосочка? Неизвестно, что приводит к образованию бляшек Рэндалла. Было высказано предположение, что формирование бляшек Рэндалла сходно с кальцификацией сосудов [115, 116] (см. ниже).

Одним из ключевых различий между механизмами свободных и фиксированных частиц, является расположение инициирующего очага (Рисунок 1). Бляшки Рэндалла (свободные частицы) — тубулярные депозиты, обычно состоящие из СаР, которые постоянно взаимодействуют с мочой и, соответственно, растут. Бляшки Рэндалла (фиксированные частицы), напротив, представляют собой субэпителиальные депозиты, которые должны иметь шероховатые поверхности для того, чтобы при взаимодействии с мочой произошел рост кристаллических масс (Рисунок 5). Такое нарушение может происходить при участии металлопротеиназ матрикса и/или из-за воздействия грубой силы растущей бляшки [88, 117]. Биологический апатит — это основной компонент бляшек, в то время как пробки могут быть образованы любым твердым веществом, которое может осаждаться в перенасыщенной моче. Однако как пробки, так и бляшки покрыты органическим матриксом, который (как уже упоминалось ранее) состоит из макромолекул, продуцируемых эпителиальными клетками почек в ответ на их контакт с кристаллическими тубулярными депозитами. Моча в лоханке в норме метастабильна в отношении к СаОх и оказывает поддержку гетерогенной нуклеации и росту CaOx. Исследования на животных моделях и клеточных культурах показали, что непрерывное воздействие кристаллов на эпителиальные клетки приводит к продукции макромолекул в больших количествах. Эти молекулы с мочой пе-

Базальная мембрана

В Коллаген

Коллаген

Коллаген

СаР

Рисунок 4 | Почечный интерстиций и сформировавшийся на бляшке Рэндалла камень из оксалата кальция.

а | Канальцевый эпителий отделен от интерстиция базальной мембраной. Интерстиций содержит коллагеновые волокна, сферулитный фосфат кальция (SCaP), напоминающий мембрано-связанные везикулы с кристаллами, а также плотные и компактные кристаллы из фосфата кальция (CaP). Существует тесная связь между коллагеном и плотным CaP.

b | Изображение из раздела "а", но с большим увеличением. Коллагеновые волокна тесно связаны с плотными депозитами CaP. ремещаются вниз и, покрывая кристаллические агрегаты, способствуют дальнейшей кристаллизации и росту камней. Образование и рост кристаллов CaOx над бляшками или пробками в конечном итоге приводит к развитию кальциевых камней, которые прикрепляются к окончаниям почечных сосочков. Сам CaP также является хорошим инициатором для CaOx [118] и, как было показано, трансформируется в CaOx посредством диссолюции и рекристаллизации [119-121]. Таким образом, камнеобразование — конечный продукт каскада реакций (Рисунок 6).

Скорость роста кристаллов

Скорость роста кристаллов отдельных минералов в основном зависит от их уровней ОП в моче, но на нее также могут воздействовать некоторые модификаторы кристаллизации. Было продемонстрировано, что некоторые модификаторы замедляют скорость роста и/или агломерации кристаллов кальциевых солей in vitro. К этим модификаторам относятся магний [122], цитрат [123], пирофосфат [79, 80], АДФ [124], АТФ [124], фосфопептиды [125], различные гликозаминогликаны [126, 127], неполимеризированный белок Тамма-Хорсфалла (также известный как уромодулин) [128, 129], нефрокальцин [130, 131], остеопонтин [132, 133], кальгранулин [134], а1-микроглобулин [135], β2-микроглобулин [136], МПТФ1 [137, 138] и интер-а-ингибитор (легкая цепь бикунина) [111, 139]. Однако было обнаружено, что только

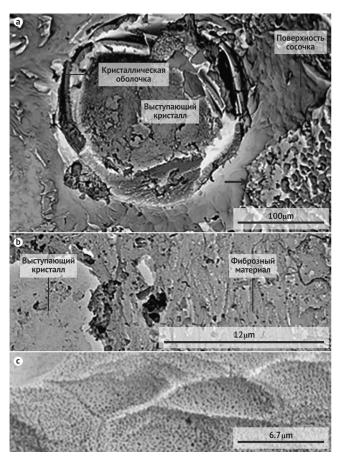


Рисунок 5 | Поверхность почечного сосочка пациента, имеющего камень, образовавшийся из моногидрата оксалата кальция, изученная с помощью сканирующей электронной микроскопии.

а | Кристаллическая организация проступает через папиллярную поверхность, приводя к отторжению эпителиальных клеток (стрелка). Выступ покрыт фиброзным материалом и окружен кристаллической оболочкой.

- **b** | Фиброзный материал, покрывающий выступ.
- с | Неповрежденный участок эпителия поверхности сосочка.

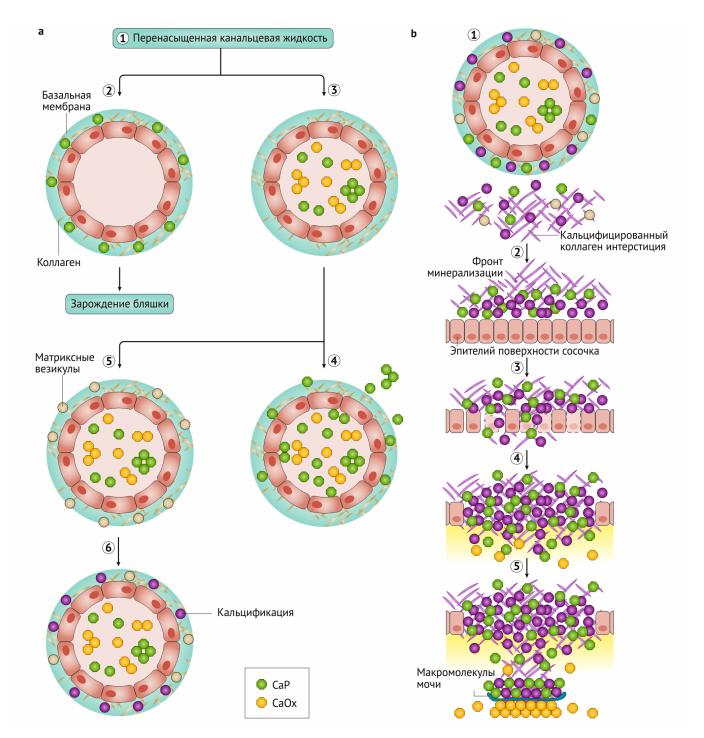


Рисунок 5 | Бляшка Рэндалла и формирование камня из оксалата кальция.

На основании экспериментальных и доступных клинических данных можно предположить, что образование камня — это многоступенчатый процесс, который, возможно, связан с образованием пробок и бляшек Рэндалла. Для простоты мы разделили его на шаги, но сочетание факторов, вероятно, способствует формированию и росту камней

а | При образовании бляшки Рэндалла перенасыщение канальцевой жидкости фосфатом кальция (CaP) и/или оксалатом кальция (CaOx) происходит в почечных канальцах в конце петли Генле и в начале системы собирательных канальцев (Шаг 1). Исходя из этого, было предложено два альтернативных пути. Перенасыщение CaP приводит к его отложению в базальной мембране петли Генле (шаг 2), инициируя процесс образования бляшки [104] (Рис. 1). В почечных канальцах образование кристаллов происходит иначе (Шаг 3). Кристаллы CaP перемещаются в интерстиций (Шаг 4) или поглощаются клетками, где растворяются и повторно осаждаются в базальной мембране канальца [121]. Иная возможность заключается в том, что эпителиальные клетки почки, взаимодействуя с

СаР и/или СаОх, продуцируют активные формы кислорода и, возможно, ряд таких ассоциированных с остеогенезом факторов, как Runt-опосредованный транскрипционный фактор 2 (RUNX2), остерикс (также известный, как Sp7), ВМР7, рецептор ВМР типа 2 (BMPR2), коллаген и остеопонтин. Эпителиальные клетки на базальной стороне (Шаг 5) продуцируют матриксные везикулы с последующей их кальцификацией (Шаг 6) [88, 168]. **b** | После того, как CaP кристаллы откладываются в базальной мембране петли Генле и/или собирательных канальцах, продолжается процесс минерализации. Коллагеновые волокна и мембранные везикулы кальцинируются (Шаг 1). Фронт минерализации достигает поверхности почечного сосочка и формируется субэпителиальная бляшка (Шаг 2). Эпителий сосочковой поверхности разрушается (Шаг 3) и бляшка разрывается, при этом кристаллы СаР взаимодействуют с метастабильной мочой лоханки, которая содержит СаОх (Шаг 4). Макромолекулы мочи накладываются на обнаженные кристаллы СаР, способствуя отложению на них кристаллов СаОх (Шаг 5).

цитрат и магний выделяются в меньших количествах при формировании некоторых кальциевых камней, чем при их отсутствии [140].

Постулируется, что вторая группа модификаторов стимулирует кристаллизацию кальциевых солей. Известные как кристаллизационные промоторы, они включают матриксную субстанцию А [135], различные неохарактеризованные белки и гликопротеины мочи [141-143], а также полимеризованную форму белка Тамма-Хорсфалла (уромукоид) [144-146]. Пока не доказано, что к камнеобразованию приводит какая-либо из этих макромолекул, но некоторые исследователи все еще верят, что они могут играть роль в фазе роста многих камней. Продолжаются исследования их возможной роли в содействии развитию камней.

Камнеобразование и кальцификация сосудов

Некоторые анализы позволяют предположить наличие связи между кальцификацией сосудов и формированием идиопатических камней почек [147-151]. Отложение СаР в сочетании с коллагеном аналогично тому, что наблюдается на участках кальцификации сосудов, которая в настоящее время считается активным процессом, когда гладкомышечные клетки сосудов приобретают остеогенный фенотип [152-154]. Воздействие таких триггеров, как высокие уровни кальция и фосфата на гладкомышечные клетки сосудов приводит к трансформации [154, 155], которая активирует белок морфогенеза кости (ВМР) и сигнальный путь WNT посредством активации таких трансфекционных факторов, как Runt-опосредованный транскрипционный фактор 2 (RUNX2) и msh гомеобокс 2 (MSX2) [156]. Трансформацию также опосредуют активные формы кислорода [157, 158]; трансформированные клетки продуцируют белки матрикса [154, 159]. Существуют данные подтверждающие теорию, согласно которой эпителиальные клетки почек могут становиться остеогенными [116]. Базальные уровни BMP2, RUNX2 и остерикса (также известный как Sp7; другой транскрипционный фактор) выше у генетически модифицированных, имеющих гиперкальциурию крыс, у которых возникают внутриренальные СаР депозиты [160]. И правда, почечные клетки собак Мартин-Дарби при выращивании в монослое продуцируют СаР микролиты на базальной стороне [161, 162], а взаимодействие этих клеток с высокими уровнями таких оксалатов, как кристаллы CaOx и CaP, приводит к активации НАДФН оксидазы и продукции реактивных форм кислорода [60, 163-167], приводя к формированию остеогенного фенотипа. Существуют доказательства, что гены, которые, как считается, вовлечены в процессы эпителиальной трансформации и морфогенеза кости (к ним относятся те, что кодируют RUNX2, остерикс, BMP2, BMP7, ВМР рецептор типа 2, коллаген, остеокальцин, остеонектин, остеопонтин, матриксный-gla-белок, остеопротегрин, кадгерин, фибронектин и виментин) активируются у гипероксалурических крыс [168]. Все эти гены являются маркерами остеогенного фенотипа. В целом, некоторые данные подтверждают, что такие аномальные мочевые состояния, как гипероксалурия, гиперкальциурия, гипоцитратурия и оксидативный стресс в почках вызывают трансформацию эпителиальных клеток почек в клетки, имеющие остеобластический фенотип. Утрата способности к дифференцировке способствует отложению СаР кристаллов и образованию бляшек Рэндалла [88].

Вставка 1 | Категории пациентов, имеющих почечные камни

Не-кальциевые камни

- Струвитные камни
- Матриксные камни
- Камни мочевой кислоты
- Другие пуриновые камни (такие, как ксантиновые и 2,8-дигидроксиадениновые)
- Цистиновые камни
- Лекарственные камни

Кальциевые камни

- Пациенты, имеющие одиночные и спорадические камни, не имеющие риска хронической болезни почек и/или метаболической болезни костей
- Пациенты, имеющие одиночные и спорадические камни, имеющие риск хронической болезни почек и/или метаболической болезни костей
- Пациенты с рецидивирующей формой мочекаменной болезни

ДИАГНОСТИКА, СКРИНИНГ И ПРОФИЛАКТИКА

Пациенты, имеющие камни в мочевыводящих путях, обычно поступают с типичной почечной коликой и, реже, с болью в поясничной области. Манифестация может быть ассоциирована с макрогематурией, рвотой и, иногда, лихорадкой. Однако, у некоторых пациентов возможно бессимптомное течение. Диагноз нефролитиаз подтверждается только тогда, когда камень был извлечен или уничтожен, или в случаях, когда он был идентифицирован в мочевом тракте с помощью визуализирующих исследований или хирургии. В противном случае необходимо исследовать другие возможные причины этих проявлений.

Симптомы нефролитиаза у детей часто неоднозначны. Единственными проявлениями являются: микрогематурия или рецидивирующие эпизоды макрогематурии, поллакиурия-дизурия, острые или подострые эпизоды рецидивирующих абдоминальных болей, локализующихся в боковых поверхностях живота у юных (возрастом

Детальный анамнез заболевания и физикальные исследования — это часть обследования пациентов с подозрениями на камень. Клинический диагноз обычно нуждается в поддержке соответствующим методом визуализации. УЗИ почек и мочевыводящих путей позволяет определить камни, которые расположены в чашечках, лоханках, пиело-мочеточниковом и мочепузырно-мочеточниковом соединениях. Оно также позволяет определить такие косвенные признаки мочекаменной болезни, как пиело-мочеточниковая дилатация и периренальная пленка экстравазационной мочи. В действительности, ультразвуковое исследование позволяет выявить почечные камни с чувствительностью 70% и специфичностью 94% [169]. Для камней мочеточника чувствительность и специфичность данных УЗИ ниже и составляет 57,3% и 97,5%, соответственно [170]. Простая рентгенография органов брюшной полости в настоящее время не используется, поскольку имеет слабую диагностическую эффективность (чувствительность и специфичность — 44-77% и 80-87%, соответственно) [171]. Однако, простой рентген-снимок органов брюшной полости может по-прежнему играть роль в дифференциальной диагностике рентген-контрастных и рентген-негативных камней, а также в последующем уходе за пациентами [172].

Внутривенной урографии, которая исторически стала "золотым стандартом" визуализации уролитиаза, пришла на замену бесконтрастная расширенная КТ (БРКТ), по причине ее высокой чувствительности и специфичности в идентификации уретральных камней, независимо от их местоположения, размера и состава, отсутствия контрастных веществ и потому, что она позволяет распознать экстрауринарные причины почечной колики у 30% пациентов [173]. Кроме того, БРКТ позволяет определить плотность и внутреннюю структуру камня, а также расстояние между камнем и кожей, которое полезно знать перед проведением экстрокорпоральной УВЛ [174].

Категории пациентов, у которых происходит образование камней

Пациенты с почечными камнями, как правило, делятся на различные категории, в зависимости от состава камней и предшествующих эпизодов заболевания в анамнезе. Эта классификация влияет на диагностический процесс и профилактическое лечение. Однако оба этих аспекта имеют ограничения. Например, классификация по составу камней имеет оговорку на то, что химические методы неточны и не различают кристаллические формы [175]. Предпочтительными методами являются инфракрасная спектроскопия или рентгенографическое исследование.

Классифицирование в соответствии с предшествующими эпизодами заболевания в анамнезе легче, поскольку один сформировавшийся камень определяется, как причина почечнокаменного эпизода. Напротив, рецидивирующий камень чаще выявляется у пациента, у которого с различным временным интервалом были выявлены многочисленные камни. Учитывая, что метаболические маркеры не выявляют различий между однократно выявленными и рецидивирующими камнями, для того, чтобы понять к какой из двух групп относится пациент, требуется длительный период наблюдения. У большинства пациентов, отмечается лишь один камень в течение всей жизни или всего периода наблюдения [176]. Кроме того, рецидив камнеобразования у большинства пациентов, у которых был впервые выявлен кальциевый камень, зачастую не превышает 5 лет, и лишь 15-20% кальциевых камней рецидивируют больше 4 раз [176]. Соответственно, термин "рецидивирующий кальциевый камень" был предложен для описания пациентов, у которых отмечается три и более мочекаменных эпизодов за 5-летний период [176]. Другие пациенты, у которых рецидивируют камни, могут быть идентифицированы как имеющие рецидивирующие и спорадические формы.

Хотя количество образовавшихся у пациента камней отражает клиническую активность мочекаменной болезни, концепция метаболической активности заболевания отличается. Метаболическая активность мочекаменной болезни указывает на продолжающийся процесс кристаллизации, который, вероятно, приведет к появлению новых или росту уже имеющихся камней. В идеале, именно этой концепцией должен руководствоваться лечащий врач, выбирая схему лечения пациента. Но, к сожалению, пока не существует надежных метаболических маркеров. У пациентов с впервые выявленным камнем (и, скорее всего, единственным) могут отмечаться те же нарушения метаболизма мочи, что

и у пациентов с рецидивирующими камнями [177]. Те же характеристики, вероятно, характерны и для рецидивов камнеобразования. Таким образом, нам приходится полагаться на суррогатный, имеющий ограничения маркер метаболической активности — клиническую активность. Рецидивы образования кальциевых камней, которые характеризуются формированием множества кальциевых камней за ограниченный период времени, должны считаться метаболически активными, так же как и у пациента, у которого при периодической визуализации отмечается рост камня, пусть даже и впервые выявленного. Напротив, процесс, у пациентов с единовременно обнаруженными множественными почечными камнями, может быть метаболически не активным, поскольку группа камней могла сформироваться ранее в короткие сроки по причине сосредоточенных во времени, продолжительных и уникальных метаболических расстройств. Таким образом, в момент формирования камней у пациента может отмечаться метаболическая активность, но ее может не быть в момент постановки диагноза.

Мы предположили, что мочекаменная болезнь должна оцениваться не только в соответствии с составом камня и клинической активностью, но также в процессе диагностики и категоризации пациентов должен учитываться риск осложнений (Вставка 1).

Диагностика

Диагностика и разработка эффективных стратегий профилактики требуют как понимания метаболического фона, который способствовал литогенезу, так и оценки риска развития ХБП и метаболической болезни костей (МБК). Метаболическая оценка пациентов, имеющих камни, направлена на определение склонности мочи к кристаллизации, исследование метаболических механизмов нефролитиаза, диагностику предшествовавших системных причин нефролитиаза, детерминирующих риск развития ХБП и МБК, а также на получение информации о пищевых привычках.

Для оценки склонности мочи к кристаллизации было предложено специальное программное обеспечение (например, программы EQUIL и JESS) [73, 178]. Эти программы вычисляют перенасыщение мочи множеством солей, путем учета концентраций различных частиц в моче. Вероятность камнеобразования также может быть оценена алгоритмами, основанными на ограниченном числе параметров выделяемой мочи [140]. Эти методы могут быть вспомогательными и не являются обязательными в успешной оценке метаболизма и последующем наблюдении.

Факторы риска ХБП и МБК

Классифицирование впервые выявленных или спорадических камней в соответствии с риском ХБП или МБК направлено на выявление пациентов, которые нуждаются в фармакологической профилактике и/или повышенном внимании при последующем наблюдении. Факторы риска развития ХБП при образовании камней включают дистальный ренальный тубулярный ацидоз (полный или неполный), губчатую почку, первичный гиперпаратиреоидизм, синдромы мальабсорбции, гиперкальциурию натощак и генетические патологии (например, нарушение функционирования натрий-фосфатного транспортера) [179]. Пациенты, у которых формируются камни, риск развития ХБП повышается как результат системной или почечной тубулярной патологии,

высокой частоты рецидивов или развития МБК. У всех пациентов с "не-кальциевым" нефролитиазом повышается риск развития ХБП и рецидивирования камней. Впервые выявленные или спорадические камни, состав камня, семейный или личный анамнез, визуализация и лабораторные данные могут указывать на то, что у индивидов имеются нарушения, позволяющие установить более высокий риск ХБП (Вставка 2). Дети (и молодые взрослые) должны рассматриваться как пациенты с высоким риском развития ХБП и МБК [180].

ХБП может также возникать как результат причины возникновения камней, повреждения почек из-за осложнений камней (пиелонефрита и обструктивной нефропатии) или по-причине урологического лечения [181]. Пациентам, имеющим камни и ХБП, настоятельно рекомендуется направление к нефрологу.

Анализ камня

Знание о составе камня является основополагающим при образовании не-кальциевых камней. В этих случаях, оно представляет из себя серьезный путь к диагностике. Например, обнаружение исключительно цистинового или камня, содержащего небольшие включения цистина, позволяет диагностировать цистинурию (наследственное аутосомно-рецессивное заболевание). Более того, обнаружение сложного камня из струвита и СаОх веский намек на наличие метаболического расстройства [182]. Гораздо менее актуально точное распознавание компонентов кальциевых камней. Идентификация апатита как основного компонента камня позволяет предположить почечный тубулярный ацидоз или первичный гиперпаратиреоз, но это не всегда так. Обнаружение брушита, другой кристаллической формы СаР, предполагает более активную мочекаменную болезнь, которая в меньшей степени поддается профилактическому лечению и увеличивает риск ХБП [183]. Большинство кальциевых камней имеет смешанный состав. Считается, что это зависит от патогенетических механизмов, которые вовлечены в литогенез (т. е., низкие уровни апатита в СаОх камне предполагают литогенез на бляшках Рэндалла) и/или наслоения другой формы литогенеза (например, смешанные камни из СаОх и мочевой кислоты). Камни, имеющие в своем составе кальций, могут быть определены с помощью простой рентгенографии брюшной полости, как рентгеноконтрастные. КТ с двумя источниками излучения показала себя как перспективный диагностический инструмент для камней из мочевой кислоты [184].

Лабораторная оценка

У всех пациентов, имеющих камни, исходный метаболизм лучше всего определяется спустя ≥3 недель после такого острого эпизода, как почечная колика с прохождением камня или без него, обструкцией, перемещением камня или сопутствующей инфекцией мочевыводящего тракта. Диагностический алгоритм для кальциевых камней отличается в зависимости от предшествовавших камней в анамнезе и/или сопутствующей патологии (Таблица 1). Напротив, диагностический алгоритм для людей с "не-кальциевыми" камнями (Таблица 2) зависит от состава камня только потому, что многие из этих состояний являются рецидивирующими и/или сопровождаются высоким риском ХБП и ТХПН. Если камень не подвергнут анализу или его состав неизвестен, пациента должен быть обследован на предмет образования кальциевого камня (Таблица 1). Дети, у которых прои-

зошел пассаж кальциевых или неизвестных по составу камней, необходимо провести интенсивное обследование, как у пациентов с рецидивирующей мочекаменной болезнью. Однако у этих пациентов может быть затруднительно произвести сбор мочи за 24 часа и оценку МБК. Таким образом, анализа разовой порции мочи может быть недостаточно.

Генетические исследования

Недавнее исследование показало, что у 11,4% взрослых и 20,8% детей, имеющих почечные камни и нефрокальциноз, были диагностированы такие не подозреваемые ранее моногенные заболевания, как цистинурия [185]. Это открытие противоречит некоторым исследованиям, в ходе которых не было обнаружено мутантных генов в крупных выборках пациентов с почечными камнями и/или гиперкальциурией [186]. Соответственно, вероятно, не оправдано обследование имеющих камни пациентов на предмет генетических мутаций. Взамен, эти данные позволяют сделать косвенное предположение, что пациенты должны тщательно обследоваться на предмет клинических проявлений наследственных нарушений [180].

Вставка 2 | Камни и риск хронической болезни почек

Условия, описанные в этой вставке, с большей или меньшей частотой осложняются хронической болезнью почек (ХБП). Различные категории риска ХБП в произвольном порядке приписываются автором (G. G.) на основании личного опыта и литературы. В небольшом числе исследований изучалась распространенность и заболеваемость ХБП, связанная с этими обстоятельствами. Для некоторых редких камней установление риска основывалось на нескольких отмеченных случаях.

Возможный риск ХБП

- Ксантиновые камни
- Индинавировые камни
- Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (неполный)
- Первичный гиперпаратиреоз
- Нарушения питания и злоупотребление слабительными средствами
- Губчатая почка

Умеренный риск ХБП

- Брушитовые камни
- 2,8-дигидроксиадениновые камни
- Саркоидоз
- Пиело-мочеточниковые или мочеточниковые стриктуры

Высокий риск ХБП

- Цистиновые камни
- Струвитные камни
- Камни в единственной почке
- Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (полный)
- Вторичная гипероксалурия (бариатрическая хирургия, воспалительные заболевания кишечника, резекция кишечника и синдромы мальабсорбции)
- Другие формы нефрокальциноза (часто ассоциированы с генетическими состояниями, которые сопровождаются гиперкальциурией)
- Анатомические аномалии почки и мочевыводящих путей (например, седловидная почка, уретероцеле и пузырно-мочеточниковый рефлюкс)
- Нейрогенный мочевой пузырь

Очень высокий риск ХБП

- Первичная гипероксалурия
- Аутосомно-доминантная форма поликистоза почек

Таблица 1 | Лабораторная оценка кальциевых камней

Категория пациентов	Анализ камня*	Кровь#	Суточная моча [§]	Первая утренняя порция мочи	Другие
Пациенты с впервые выявленными или спорадическими камнями	Да	Уровни креатинина, кальция, фосфата и калия, а также рСКФ	Не предложено	рН, общий анализ мочи и культуральное исследование мочи	По данным крови
Пациенты с впервые выявленными или спорадическими камнями и риском по ХБП и/или МБК	Да	Уровни креатинина, кальция, фосфата, калия и бикарбонатов, а также рСКФ	Уровни оксалата, кальция и цитрата, а также объем	Соотношение кальция и креатинина	Почечный тест подкисления [¶] , маркеры метаболизма костной ткани [#] и костная денситометрия
Рецидивирующая мочекаменная болезнь	Да	Уровни креатинина, кальция, фосфата, калия, бикарбонатов и мочевой кислоты, а также рСКФ	Уровни оксалата, кальция, фосфата, цитрата, мочевой кислоты, мочевины, калия и натрия**, а также объем мочи	рН, общий анализ мочи и культуральное исследование мочи, уровень цистина (качественный) и соотношение кальция и креатинина	Почечный тест подкисления [¶] , уровень паратиреоидного гормона ^{‡‡} , маркеры метаболизма костной ткани ^{#,§§} и костная денситометрия

ХБП - хроническая болезнь почек; рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации; МБК - метаболическая болезнь костей.

- Анализ камня (и фрагмента камня) должен проводиться в отдельности для всех доступных камней.
- * Определение концентраций ионов направлено на выявление вторичных форм уролитиаза и риска ХБП или МБК. Высокие уровни кальция и/или низкие фосфатов свидетельствуют о гиперпаратиреозе, низкие или незначительно низкие калия о ренальном тубулярном ацидозе. Низкие уровни бикарбонатов также свидетельствуют о ренальном тубулярном ацидозе.
- § Необходимо получить данные как минимум суточной мочи в обычных условиях питания и приема жидкости. Сбор следует осуществлять в пластиковые бутылки, следуя лабораторным инструкциям. Точность сбора можно проверить оценив креатининурию.
- || Отношение кальция мочи к креатинину в первой утренней (быстрой) порции мочи выясняется у пациентов с гиперкальциурией, поскольку это облигатный маркер потери кальция с мочой. Значения >0.25 мг на мг указывают на повышенное ремоделирование кости.
- ¶ Не является обязательным тест на подтверждение ренального тубулярного ацидоза, который можно заподозрить у пациентов с системным ацидозом и рецидивирующим нефролитиазом, камни которых целиком или частично состоят из фосфата кальция (CaP). Почечный тубулярный ацидоз также следует заподозрить у пациентов с рецидивами камнеобразования (как из оксалата кальция, так и из CaP), имеющих гипоцитратурию и pH мочи >5.8, а также у пациентов с нефрокальцинозом.
- # Существует связь между гидроксипролином мочи, а также диохсипиридинолином мочи и сыворотки. Оценка может помочь контролировать эффекты, оказываемые лечением на МБК [280].
- ** Суточная экскреция с мочой натрия, калия, фосфата и мочевины дает важную информацию о пищевых привычках пациента, а также позволяет оценить количество потребляемого в сутки белка. ** Когда в анализах крови подозревается гиперапаратиреоз, следует измерить уровни гормона паращитовдных желез в сыворотке крови, а также визуализировать паращитовидные железы.
 §§ У пациентов с гиперкальциурией.

Профилактика

Камнеобразование может привести к рецидивирующему заболеванию, имеющему такие серьезные последствия, как ХБП, МБК и ТХПН. Таким образом, цели стратегий профилактики должны фокусироваться на этих осложнениях. Были приведены примеры того, что подобный подход возможен, как минимум, в отношении МБК [187, 188]. За комплексной оценкой метаболизма следует комплекс превентивных мер, включающих в дополнение к рекомендациям об изменении образа жизни и пищевых привычек конкретные фармакологические вмешательства.

Рецидивирующие кальциевые камни

Хотя профилактика формирования новых кальциевых камней возможна, не существует фармакологических вмешательств, способных растворить существующие кальциевые камни. При неидеопатическом кальциевом нефролитиазе следует уделять особое внимание специфическому лечению первичных состояний. В этих случаях подходят профилактические меры. У большинства пациентов с идиопатической мочекаменной болезнью потенциально полезны вмешательства в образ жизни и питание, что должно стать первым шагом в профилактике камней [189]. Рекомендации по питанию для пациентов с кальциевыми камнями включают повышение употребления воды (>2 литров в день, а так-

же >3 литров в день в летнее время), обеспечивающее суточный диурез >2 литров [190], а также поддержание сбалансированной диеты, где потребление кальция составляет <800-1,000 в день, сокращается потребление мяса и птицы (≤0.8 г на кг массы тела) [191], снижается потребление соли (<2 г в день, что эквивалентно 5г столовой соли (хлорида натрия)), избегается избыточное потребление пищи [192], а также не допускается потребление газированных напитков [193]. Низкокальциевой диеты следует избегать большинству пациентов, поскольку она увеличивает кишечную абсорбцию оксалата кальция и экскрецию его с мочой, что усугубляет литогенез [194]. Кроме того, такая диета может стать причиной или усугубить МБК у таких пациентов. Низкооксалатной диеты трудно достигнуть по причине присутствия оксалата во многих распространенных продуктах питания. Следует избегать или ограничить потребление лишь продуктов с высоким содержанием оксалата (см. https://regepi.bwh.harvard.edu/health/Oxalate/files). Сопутствующее потребление продуктов, которые богаты оксалатом и кальцием — возможная стратегия снижения абсорбции оксалата [195].

Лекарственную терапию стоит рассматривать в тех случаях, когда камни продолжают рецидивировать несмотря на вышеуказанные меры или при значительных рисках ХБП и/или МБК, а также в определенных группах людей (напри-

мер, персонал летных экипажей) и у тех, кто имеет серьезные метаболические изменения мочи. Например, тиазиды снижают кальциурию и могут увеличить минеральную плотность костей [179], что должно быть учтено у пациентов с высокими или относительно высокими уровнями кальция в моче, а также у имеющих рецидивирующие кальциевые камни. В то же время было показано, что тиазиды снижают активность камнеобразования у индивидов с нормокальциурией [196]. Действительно, рекомендации американской ассоциации урологов предполагают, что снижение кальциурии при помощи тиазидов может быть эффективно вне зависимости от абсолютного значения экскреции кальция. Тиазиды подходят как для СаОх, так и для СаР камней в случаях, когда диетические мероприятия и увеличение потребления жидкости не оказали эффекта в предотвращении рецидивов камней. Аллопуринол или фебуксостат могут быть использованы у пациентов с кальциевыми камнями при гиперурикозурии [195]. Было показано, что первый эффективен в снижении экскреции с мочой мочевой кислоты и рецидивов камней, образовавшихся из СаОх при гиперурикозурии в отсутствие других метаболических аномалий [197]. Хотя нет данных, поддерживающих его использование, гипоурикозурический эффект фебуксостата предполагает, что этот препарат может быть эффективен при непереносимости аллопуринола [198].

Цитрат (обычно цитрат калия), использующийся для увеличения цитратурии, которая повышает ингибиторную активность, противостоящую кристаллизации кальция [199], оказался эффективным в двух рандомизированных испытаниях [200, 201]. Цитрат показан пациентам с рецидивирующими СаОх камнями при пониженной экскреции цитрата с мочой, пациентам с полным или неполным дистальным почечным тубулярным ацидозом, хроническими диарейными состояниями, индуцированной препаратами или диетой гипоцитратурией, а также пациентам с МБК. Как правило, цитрат калия предпочтительнее цитрата натрия, поскольку он ослабляет кальциурию и, вероятно, более эффективен в профилактике кальциевых камней [202]. Однако, некоторые опасения связаны с переизбытком цитрата, что в теории может увеличить риск формирования новых СаР камней, поскольку это увеличивает уровень рН мочи (посредством его метаболизма в печени в бикарбонат). Однако у пациентов с губчатой почкой и/или дистальным почечным тубулярным ацидозом, а также уже имеющимся высоким рН мочи, частота рецидивов почечных камней после лечения цитратом увеличивается [203, 204].

Камни мочевой кислоты

Чтобы предотвратить зачастую образующиеся камни мочевой кислоты, необходимо предотвратить перенасыщение мочи мочевой кислотой. Этого можно достигнуть увеличением объема мочи (>2 литров в день), повышением рН мочи приблизительно до 7,0, снижением урикозурии и введением бикарбоната натрия или цитрата калия. Хотя не подтверждено данными клинических испытаний, однако аллопуринол или фебуксостат могут быть использованы в случаях, если у пациента имеется гиперурикозурия, а диетические мероприятия не в силах нормализовать содержание мочевой кислоты в моче [205].

Цистиновые камни

Снижение концентрации цистина в моче и повышение

его растворимости может предотвратить формирование камней из-за этой частой причины камнеобразования. Превентивная стратегия предусматривает увеличение потребления воды до >3 литров в день и введение бикарбоната натрия или цитрата калия с целью повышения рН мочи и повышения растворимости цистина. В начале курса лечения необходимо проверять рН мочи несколько раз в день, титруя количество оснований. На поздних стадиях лечения рН мочи следует контролировать реже. Целевой показатель рН составляет 7,0-8,0 [195]. Если цистинурия составляет >300 мкмоль на 1 ммоль креатинина (>2,600 мкмоль на 1 г креатинина) или в случаях, когда вышеупомянутые меры на могут предотвратить появление новых камней, в качестве альтернативного лечения можно назначить 6-меркаптопропионил глицин с D-пеницилламином [195]. Учитывая, что оба препарата могут стать причиной протеинурических клубочковых заболеваний, необходим периодический мониторинг мочи на предмет протеинурии. По возможности должна быть оценена растворимости цистина. Было предложено множество методов [206-208], но лишь некоторые лаборатории обладают этой возможностью. Таким образом, лечение направлено на формирование и/или рост цистинового камня.

За пациентами с цистиновыми камнями необходимо тщательное наблюдение по причине высокой метаболической активности заболевания (с очень высоким риском рецидива камня, быстрым ростом этих камней, формированием коралловидных камней, необходимостью хирургических процедур и возникновением ХБП) и возможности возникновения побочных эффектов терапии. Действительно, проведенное во Франции когортное исследование 442 пациентов показало, что 26,7% имели ХБП и лишь 22,5% имели (нормальную) предположительную скорость клубочковой фильтрации (пСКФ) >90 мл/мин/1.73м2. Коралловидные камни и множественные открытые хирургические вмешательства по поводу камней в анамнезе представляют собой важный фактор риска ХБП и нефрэктомии [209]. Соответственно, у таких пациентов должны контролироваться рН и объем мочи.

Струвитные камни

Риск рецидива струвитных камней высок. В особенности у мужчин эти "инфекционные камни" являются частым осложнением кальциевых камней [182]. Таким образом, важно искать и лечить метаболические аномалии, которые характерны для кальциевого нефролитиаза у этих пациентов. Полное удаление струвитных камней является необходимым условием успешной профилактики рецидивов. В действительности практически невозможно достигнуть излечения инфекции в присутствии камня, поскольку он представляет собой резервуар микроорганизмов. После избавления от камней может потребоваться длительная (несколько месяцев) целенаправленная антибиотикотерапия, которая обеспечит стерильность мочи и предотвратит формирование новых камней [205].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Тактика хирургического ведения

За последние 30 лет тактика ведения взрослых и несовершеннолетних пациентов, у которых имеются симптомы мо-

Таблица 2 | Показания, показатели успеха, риски и противопоказания к процедурам удаления почечных камней

Тип камня	Анализ камня	Кровь	Суточная моча*	Разовая порция мочи
Струвитный камень‡	Да, культуральное исследование	Уровни креатинина, бикарбоната, кальция, калия и неорганического фосфата, а также рСКФ	Уровни кальция и оксалата, pH, а также объем	рН, общий анализ мочи [§] и культуральное исследование
Камень, состоящий из органического матрикса	Н/П	Уровни креатинина и рСКФ	Объем и рН	рН, общий анализ мочи и культуральное исследование
Камень мочевой кислоты	Да	Уровни креатинина и мочевой кислоты, а также рСКФ	Уровень мочевой кислоты, pH и объем	рН, общий анализ мочи [§]
Цистиновый камень	Да	Уровни креатинина и рСКФ	Уровень цистина (качественный), протеинурия, pH и объем	рН#, общий анализ мочи [§]
Другие пуриновые камни (ксантиновые и 2,8-дигидроксиадениновые)	Да	Уровни креатинина и мочевой кислоты, а также рСКФ	Уровень мочевой кислоты и объем	рН, общий анализ мочи [§]
Лекарственные камни	Да	Уровни креатинина и рСКФ	рН и объем	рН, общий анализ мочи [§]

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации; Н/П - не предусмотрен.

чекаменной болезни свелась от открытой хирургической литотомии к малоинвазивным эндоурологическим подходам. К трем наиболее распространенным методам лечения почечных камней относятся экстракорпоральная УВЛ (до 40-50% во всем мире), жесткая или гибкая ретроградная уретроскопическая фрагментация камней (30-40%) и ЧКНЛ (5-10%). Каждый их этих методов лечения имеет собственный спектр нежелательных эффектов и ожидаемый процент успеха в зависимости от квалификации лечащего врача, связанных с камнем факторов (размер, локализация и состав) и индивидуальных характеристик пациента (конституционные особенности телосложения, сопутствующие заболевания и анатомические особенности). При надлежащем консультировании и выборе соответствующей процедуры пациенты должны опираться на высокие показатели устранения камней, низкую сопутствующую заболеваемость и короткий период восстановления. Общий алгоритм порядка принятия решений в наиболее распространенных подходах, подразделяющийся по локализации, размеру и плотности камня, показан на рис. 7.

Ударноволновая литотрипсия

УВЛ представляет собой неинвазивную подачу фрагментирующих почечный камень акустических волн с высокой энергией. Ударная волна, создаваемая электрогидравлическими, электромагнитными или другими типами источников энергии, проходит сквозь пациента и сосредотачивается на камне при помощи акустических линз. Когда эти ударные волны сближаются и происходит их суммация, высвобождается энергия, которая приводит к разрушению внутренней структуры и фрагментации камня. В ходе УВЛ, обычно использующая флюроскопическое или ультразвуковое наведения, помогает нацелиться на камни и точно сфокусировать акустическую волну. Для внутриоперационной аналге-

зии, а также для контроля перемещения почек при дыхании, применяются глубокая седация или общая анестезия. Хотя недавние данные о медицинских исках в Канаде и США демонстрируют заметное сокращение в использовании этого метода за прошедшее десятилетие, УВЛ остается наиболее часто выполняемой эндоурологической процедурой при мочекаменной болезни во всем мире [210, 211].

Успех УВЛ обычно определяется спустя 1-3 месяца после процедуры с помощью плановой рентгенографии брюшной полости с или без использования УЗИ почек. Поскольку небольшие остаточные фрагменты (размер <4 мм) в почке считаются проходимыми, пациентов с этими клинически не значимыми камнями во многих классификационных системах относят к имеющим свободные камни [212]. Этот ошибочный термин становится непонятным при сравнении показателей свободных камней среди исследований, использующих плановую рентгенографию брюшной полости с пользующимися КТ-визуализацией, поскольку КТ более чувствительна чем рентгенография или УЗИ в отношении резидуальных почечных камней. Несмотря на эти несоответствия уровни свободных камней при УЗИ считаются эквивалентными таковым при уретроскопическом извлечении (успешно в 50-80%) небольших рентгенконтрастных камней (размером <2 см) локализующихся в независимых частях почки (верхний полюс, следний полюс или почечная лоханка; Таблица 3). Камни расположенные в нижнем полюсе остаются самой сложной клинической проблемой эндоурологов, выполняющих УВЛ. Было предложено множество объяснений неудовлетворительных показателей при свободных камнях нижнего полюса, среди которых анатомические факторы (длинная, узкая воронка нижнего полюса) и нижележащее положение камней, ограничивающее пассаж фрагментов [213]. По причине этих факторов и худ-

^{* —} Необходимы данные как минимум двух суточных порций мочи в обычных условиях питания и приема жидкости. Сбор следует выполнять в пластиковые емкости, следуя лабораторным инструкциям. Точность сбора можно оценить сравнив уровни креатинина в моче.

[‡] — Учитывая, что струвитные камни могут быть осложнением кальциевых камней, особенно у мужчин, следует изучить общие метаболические факторы риска кальциевых камней.

^{§ —} При соответствующих условиях можно наблюдать типичные кристаллы.

II — Имеются те же фоновые состояния инфекционных камней.

^{¶ —} Общая протеинурия должна быть проверена у пациентов, которые лечатся 6-меркаптопропионил глицином или d-пеницилламином.

^{# —} Определение рН разовой порции мочи в течение дня полезно для управления лечением.

ших показателей пассажа для больших камней, многие клиницисты не используют УВЛ для лечения камней нижнего полюса, размер которых >1 см [214, 215].

В дополнение к ограниченному использованию в нижних полюсах, для соответствия эффективности ЧКНЛ и уретроскопическому извлечению, при проведении УВЛ могут потребоваться повторные вмешательства [211, 216]. Этот риск повторного лечения связан с ожирением (ИМТ > 30) и с чрезвычайно высокой плотностью камней. Считается, что у пациентов страдающих ожирением показатели успеха УВЛ ниже, поскольку их почки и, соответственно, глубина камня, находятся на расстоянии, превышающем фокусное расстояние литотриптера (ударные волны проникают только на 12-14 см) и/или их конституционные показатели не позволяют адекватно визуализировать камень в ходе процедуры литотрипсии [217, 218]. Такие плотные камни, как цистиновые, брушитовые или СОМ, более устойчивы к УВЛ-фрагментации. Поскольку состав камня обычно неизвестен до операции, КТ-значения затухания камня в единицах Хаунсфилда (ЕХ) обычно используются в качестве предоперационных заменителей плотности камней. Несмотря на вариабельность, многие урологи используют высокие значения затухания >1,000 ЕХ, в качестве предикторов неудачной дезинтеграции почечных камней, что следует учитывать перед проведением УВЛ [219].

В совокупности, большинство недостатков УВЛ перекрывается отличными показателями качества жизни и низкой заболеваемостью, ассоциированной с процедурой. У паци-

ентов, которые подвергались процедуре УВЛ, неоднократно отмечалось более быстрое возвращение к работе, короткое время восстановления и высокие показатели удовлетворенности процедурой, чем у тех, кто подвергался уретроскопическому извлечению, особенно если УВЛ проходила без стентирования [215]. Для УВЛ также характерен низкий уровень осложнений, в том числе 5% частота "каменной дорожки" (накопление фрагментов камня в мочеточнике) и 2% частота инфекций мочевых путей (Таблица 3). Важные осложнения, такие как сепсис или профузное кровотечение, редки, но заслуживают упоминания. Развитие сепсиса после процедуры УВЛ в абсолютном исчислении редко (<1% пациентов), но значительно выше при наличии коралловидных или колонизирующих камней (до 10% пациентов) [220]. Чтобы снизить этот риск, следует проводить курс лечения пациентам, имеющим мочевую обструкцию, либо положительные бактериологические исследования мочи. У большинства подвергающихся процедуре УВЛ пациентов, развивается транзиторная гематурия, которая исчезает через несколько дней, а визуализационные исследования у не имеющих симптомов после процедуры пациентов показали 25% частоту гематом [221]. Однако, симптоматика скопления жидкости (периренальной, супбкапсулярной или интраренальной гематомы) редка (<1% пациентов), а уровень пост-УВЛ гемотрансфузий очень низок (<0,2% пациентов).

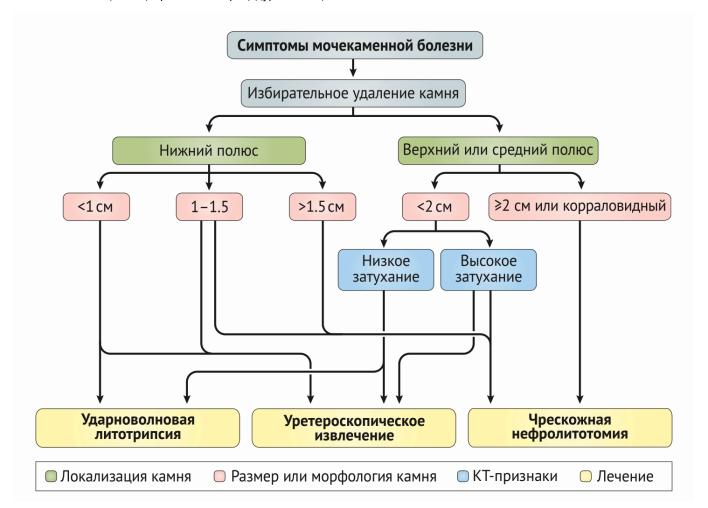


Рисунок 7 | Алгоритм выбора наиболее распространенных подходов к хирургическому лечению почечных камней.

Решение об использовании конкретной хирургической стратегии принимается в соответствии с расположением (лечение камней нижнего полюса затруднительно), размером и плотностью камня.

Таблица 3 | Показания, показатели успеха, риски и противопоказания к процедурам удаления почечных камней

	Dogwon	Показатель		A 600 BIOTULIO IA OTUOCIATO BELLEIO			
Локализация	Размер камня	успеха	Риск	Абсолютные и относительные противопоказания			
Ударноволновая литотрипсия							
Верхний полюс, средний полюс и почечная лоханка	≤2 cm	50–70%	>15% требуют повторного леченияу 2-5% остается "каменная дорожка"<2% случаев развивается обструкция	Коагулопатия, беременность, ожирение, множественные или рентгеннегативные камни, обструкция,			
Нижний полюс	≤1 см	50%	• в 2% развиваются инфекции мочевых путей, гематомы, сепсис	цистиновые или плотные камни			
Уретероскопия							
Верхний полюс, средний полюс и почечная лоханка	<2 см	60–80%	 >25% испытывают стентовую боль в 5% развиваются инфекции мочевых путей, травмы мочеточника или 	Реконструкция мочевого пузыря, "подвздошный канал", трансплантация почки, большие медианные дольки простаты, стриктура мочеточника, реимплантация или патология			
Нижний полюс	≤1,5 см	50-60%	требуется повторное лечение • <1% развивается сепсис или отторжение				
Чрескожная нефролитотомия							
Верхний полюс, средний полюс и почечная лоханка	>2 см	80–95%	 у 2-5% развивается сепсис или требуется переливание крови 1% требуется интубация и 0,3% 	Коагулопатия, беременность, высокий пульмонарный риск, кишечник, перекрывающий			
Нижний полюс	≥1,5 см	70–80%	нуждается в артериальной эмболизации	доступ к почке, и неспособность переносить лежачее положение			

^{*}Определяются как камни >1,000 EX на КТ

Уретероскопическая фрагментация и извлечение

Уретероскопия включает в себя ретроградный пассаж эндоскопа из уретры в проксимальном направлении к пораженному мочеточнику и почке, что обеспечивает доступ к камню, а также доставку таких инструментов, как проволочные направители, баллонные дилататоры, лазерные нити и сетки. Хотя манипуляция в достаточной степени неинвазивная, уретероскопия требует спинальной или общей анестезии, которые минимизируют боль и висцеральный ответ на уретральную и ренальную дилатацию. Жесткие уретероскопы используются для дистальных камней мочеточника, тогда как гибкие уретероскопы с их способностью изгибаться, используются для достижения крайний отделов собирательной системы почки и получения доступа к анатомически сложным вариантам почечных камней. Некоторые урологи помещают мочеточниковые проводники (длинные укрепленные полые трубки) от уретры до почечной лоханки, что обеспечивает возможность повторного прохождения уретероскопа, сводя к минимуму вероятность травмирования уротелия. Эти проводники также обеспечивают непрерывный поток оросительной жидкости, что улучшает визуализацию камня и снижает давление в системе. Несмотря на то, что имеются гибкие электрогидравлические литотриптеры, гольмиевый лазер на иттриево-алюминиевом гранате (Ho:YAG) остается предпочтительным методом литотрипсии в большинстве центров развитых стран благодаря быстрому поглощению водой и минимальному повреждению тканей [213].

Недавний метаанализ семи крупных рандомизированных контролируемых испытаний, насчитывающих >1200 пациентов, продемонстрировал, что уретероскопическое извлечение достигло высокого уровня в извлечени мочеточниковых и почечных камней, а потребность в повторном лечении в этом случае ниже, чем при УВЛ [222]. Таким образом, для камней мочеточника размером <10 мм, УВЛ и уретероскопия считаются терапией первой линии. Для камней мочеточника, размеры которых >10 мм, уретероскопическая фрагментация влечет высокие уровни излечения от камней, а также снижение количества проводимых проце-

дур [223]. Для почечных камней в таких независимых локациях, как нижний полюс, уретероскопия имеет низкие уровни освобождения от камней, сравнивые с таковыми при УВЛ или немного лучше (Таблица 3). Подобно УВЛ, уретероскопическое лечение камней нижнего полюса зачастую сложнее, чем камней, локализующихся в других областях почки. Острые углы воронки могут усложнить не только гибкость и маневрирование в области видимости, но также прохождение вспомогательных инструментов через рабочий канал уретероскопа, что снижает способность хирурга к активным действиям с уретероскопом, создавая сценарий, где камень нижнего полюса может быть визуализирован, но не разрушен [213]. С появлением небольших гибких эндоскопов и не имеющих дистального конца сеток, удерживающих камень, многие эндоурологи перед фрагментацией переносят камни нижнего полюса в более удобное положение, ближе к верхнему полю [224].

В сравнении с УВЛ, для уретероскопии характерны более высокие уровни осложнений, связанных с процедурой и длительные периоды госпитализации (Таблица 3). Многие симптомы, которые повышает частоту осложнений, вторичны по отношению к уретеральному стенту, который остается на месте после процедуры [213]. Эти маленькие полые полиуретановые трубки имеют проксимальную и дистальную спирали, которые удерживают их в постоянном положении в почках и мочевом пузыре. К сожалению у большинства пациентов может ощущаться его дистальный конец в мочевом пузыре, что приводит к развитию симптомов гематурии и нарушения мочеиспускания, степень которого варьируется от легкой до невыносимой [215]. Уретероскопию предпочитают УВЛ в случаях множественных или рентген-негативных камней (камни, которые не видны на обычной пленке), гидронефроза, ожирения или камней, имеющих высокую плотность (гольмиевые лазеры способны фрагментировать все типы камней). Уретероскопия по поводу почечных камней во время беременности или у пациентов с геморрагическими диатезами редка, но при необходимости считается безопасной (Таблица 3).

Чрескожная нефролитотомия

ЧКНЛ представляет собой прямое прохождение эндоскопа через кожу, мышцы и околопочечную клетчакту в почку и, обычно, выполняется при размерах камней >2 см. У пациентов, находящихся под общей анестезией, для определения локализации почки в положении лежа на спине или на животе используются анатомические ориентиры. Доступ к почке осуществляется с помощью флюороскопического и/ или УЗИ-проводника и может сочетаться с техниками эндоскопической или радиографической визуализации. Для заднего доступа предпочтителен подход к почке ниже 12 ребра, что позволяет избежать травматизации плевральной полости, межреберных сосудов и нервов. Также рекомендовано пунктировать заднюю чашечку, а не почечную лоханку, что позволяет избежать повреждения задних почечных артерий или вен. Подобный "доступ" может осуществляться до операции, как амбулаторная ангиографическая процедура (чрескожная нефростомия) или, что является более предпочтительным, в тех же условиях, что и ЧКНЛ.

Во всем мире примерно 70% всех почечных доступов для ЧКНЛ приходится на чашечки нижнего полюса. Было показано, что предварительное цистоскопическое размещение уретерального катетера для ретроградной инъекции контраста значительно улучшает направленность и доступ к почке [225]. После того как был достигнут вход в почку, проводник продвигается вперед к мочевому пузырю, что позволяет сохранить доступ и обеспечить прохождение либо непрерывных, либо баллонных дилататоров для расширения тракта. После дилатации и размещения рабочего проводника, как жесткие, так и мягкие нефроскопы могут быть помещены в почку для удаления камня и литотрипсии. После процедур нефростомические трубки с или без мочеточникового катетера или стента ("бескамерные" стенты) оставляют на месте для облегчения максимального дренирования почек [226].

ЧКНЛ обычно предполагает очень высокие уровни избавления от камней, доходящие до 80-90%, что объясняется сокращением рабочего расстояния, внедрением относительно крупных рабочих оболочек (30 по французской шкале диаметра катетеров или 10мм) и более эффективных инструментов для удаления крупных фрагментов камней (Таблица 3). Для пациентов, скоралловидными или >2см камнями, ЧКНЛ считается стандартом ухода, отражающим успехи открытой хирургии, благодаря чему продолжительность пребывания в больнице уменьшается на 75% [227]. ЧКНЛ для большинства камней считается более эффективной, но и более инвазивной, чем уретероскопические процедуры или УВЛ. Для камней мочеточника с большим успехом, в зависимости от диаметра мочеточника, также может быть достигнут антероградный доступ. Однако ведение камней мочеточника обычно сводится к менее инвазивным подходам и небольшим камням.

Из-за более инвазивной природы, особенно в случаях крупных и коралловидных камней, профиль ЧКНЛ более сложен, чем у менее инвазивных эндоскопических техник, и включает 2% риск сепсиса и в 5% случаях необходимость в переливании крови [228]. Также сообщается о других осложнениях, имеющих различную частоту; к ним относятся пневмоторакс (1% пациентов, обычно в случае доступа к верхним полюсам), повреждение артерий, требующее эмболизации (0,3% пациентов) и перфорация толстой кишки (редко) [213]. Поскольку клиренс камня зависит от видимо-

сти, кровотечение может препятствовать видимости, требуя завершения процедуры, размещения нефростомической трубки и повтора операции в более поздний срок. Такие анатомические ограничения, как узкая воронка или доступы к тракту под острыми углами могут также затруднять доступ к каликулярной системе через один тракт. В таких случаях для полного удаления требуется доступ через два, или даже три трактата, а иногда и комбинированный подход.

Тактика консервативного лечения

Лечение почечной колики и медикаментозная экспульсивная терапия.

Терапия боли, связанной с почечными камнями (почечная колика), основана на использовании НПВС в качестве препарата выбора при отсутствии противопоказаний [229, 230], а в случае неудачи — опиоидов. Внутривенное введение парацетамола (ацетаминофена) сравнимо по эффективности с морфином [231]. Применение спазмолитиков не оказывает значительного эффекта [229, 232]. Если обезболивания невозможно достигнуть при помощи вышеперечисленных мер, необходимо провести дренирование почечной лоханки через чрескожную нефростому или уретеральное стентирование с последующим удалением камня.

Гидратация должна быть нормальной, а внутривенные вливания производятся только в случаях длительной рвоты, поскольку она не способствует удалению камня, но усиливает боль и увеличивает риск развития осложнений (разрыв почечной лоханки и экстравазация мочи) [233]. Было показано, что антагонисты α-адренорецепторов (преимущественно тамсулозин) [234, 235] и блокаторы кальциевых каналов [234] представляют собой эффективную медикаментозную экспульсивную терапию, благодаря их способности к дилатированию дистального конца мочеточника и увеличению вероятности спонтанного прохождения камня. Эффективность этих агентов в содействии прохождению небольших дистальных мочеточниковых камней (размером <5 мм) недавно обсуждалась в двух хорошо спланированных рандомизированных плацебо контролируемых испытаниях, одно из которых показало эффективность только для крупных камней (≥5 мм в размерах), а другое не обнаружило никаких эффектов при камнях любых размеров [236, 237].

Оральная и чрескожная терапия, способствующая растворению камней

Оральная диссолюция существующих камней, как правило, эффективна только для камней мочевой кислоты. Две трети этих камней можно, по крайней мере, частично растворить, следуя тем же правилам, которые были предложены для их профилактики: модулирование рН мочи до 7,0, увеличение объема мочи и снижение урикозурии при помощи аллопуринола или фебуксостата [238, 239]. Немногочисленные наблюдения также предполагают, что цистиновые камни могут поддаваться оральному хемолизису с помощью 6-меркаптопропионил глицина, увеличения объема мочи и алкалинизации [240]. Наконец, использование таких чрескожных растворов, как 10% гемиацидрин или раствор Суби способствуют переходу нерастворимых почечных камней в более растворимые формы, было популяризовано в 1960-х годах, но сегодня используется редко. Хотя он и эффективен для инфекционных, мочекислых, цистиновых и брушитовых камней, чрескожное растворение почечных камня является трудоемким и менее эффективным процессом, чем современные малоинвазивные техники удаления [241].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Как указывалось ранее, распространенность уролитиаза и нефролитиаза увеличилась за последнее десятилетие, затронув примерно 9% взрослого населения США [12]. Хотя многие почечные камни длительные периоды протекают бессимптомно, частота возникновения таких эпизодов, как боль, инфицирование или обструкция, увеличилась [27]. Кроме того, после инициирующего эпизода, у >50% пациентов возникает рецидив в течение последующих 5 лет [242]. Таким образом, лечение (как медикаментозное, так и хирургическое) и модифицирование образа жизни могут существенно повлиять на качество жизни (КЖ) пациента.

Наиболее часто используемым в литературе опросником КЖ является "краткий опросник по оценке состояния здоровья из 36 пунктов" (SF-36), который состоит из вопросов на самостоятельность, разделенных на восемь доменов, среди которых: физическое функционирование, проблемы с ролевым функционированием, обусловленные физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, проблемы с ролевым функционированием, обусловленные эмоциональным состоянием и психическое здоровье [243]. Восемь доменов оцениваются от 0 (хуже всего) до 100 (оптимально). В трех исследованиях, проведенных с использованием этого опросника в США, сравнивались взрослые с мочекаменной болезнью со здоровыми. Низкие показатели были обнаружены у больных в двух (общее состояние здоровья и интенсивность боли), пяти (физическое функционирование, проблемы с ролевым функционированием, обусловленные физическим состоянием, общее состояние здоровья, социальное функционирование и проблемы с ролевым функционированием, обусловленные эмоциональным состоянием) и шести (все, за исключением проблем с ролевым функционированием, обусловленные эмоциональным состоянием и психического здоровья) из восьми доменов, соответственно [244-246]. Среди больных, в одном из исследований отмечалось, что у обладателей цистиновых камней качество жизни ухудшалось вследствие проблем с ролевым функционированием, обусловленных эмоциональным состоянием [247]. Сравнивая показатели среди мужчин и женщин, в большинстве исследований отмечалось более низкое КЖ среди больных женщин [244-247]. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку сроки опроса, прошедшие с момента последнего эпизода, существенно влияют на результаты SF-36. При корректировке результатов в соответствии со временем, прошедшем с момента последнего эпизода, пациенты с недавним обострением (в течение последнего месяца) имели более низкие показатели (проблемы с ролевым функционированием, обусловленные эмоциональным состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья и социальное функционирование), чем общее население Америки, тогда как пациенты с отдаленным эпизодом, за исключением общего состояния здоровья, имели характеристики подобные общему населению [244, 245].

В дополнение к оценке КЖ при уролитиазе, также важно оценить КЖ в отношении тактики ведения, поскольку неко-

торым пациентам может потребоваться хирургическое лечение. Существующие рекомендации по тактике ведения уролитиаза основаны на сравнениях уровней излечения от камней между различными хирургическими методиками, но не включают КЖ как дополнительную конечную точку. В одном из исследований непосредственно сравнивали УВЛ, уретероскопию и ЧКНЛ по прошествии нескольких месяцев после операции с контрольной группой, используя опросник SF-36 [248]. Общая оценка после лечения была выше у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, в сравнении по контролю за физическими функциями, проблем с ролевым функционированием, обусловленных физическим состоянием, жизнеспособностью, эмоциональным состоянием и психическим здоровьем. Единственное исключения составляла интенсивность боли, которая после лечения была ниже [248]. В двух других исследованиях отсутствовали различия между пациентами, подвергшимися хирургическому лечению и контролем [249, 250]. При сравнении различных хирургических методик, у пациентов, перенесших ЧКНЛ, отмечались худшие результаты во всех доменах КЖ, кроме интенсивности боли, тогда как пациенты, перенесшие УВЛ, отмечали увеличение показателей КЖ [248]. Кроме того, увеличение числа хирургических процедур было ассоциировано со снижением КЖ [244, 248]. Также сообщалось, что стентирование, часто используемое в конце хирургической процедуры, снижает качество жизни независимо от того, стентирование мочеточника или нефростомия [244, 251-253]. В случае остаточных фрагментов одно из исследований обнаружило, что фрагменты, размер которых >4 мм, могут влиять на качество жизни [254]. Наконец, не сообщается о влиянии на качество жизни изменений в диете и медикаментозной терапии, за исключением лечения щелочами [244, 245].

ПЕРСПЕКТИВЫ

Джон Уикхем (родоначальник хирургии почечных камней) однажды, когда осознал последствия процедуры, на раннем конгрессе по УВЛ сказал, что мы совершили почти невероятный путь от открытой хирургии через малоинвазивные технологии к неинвазивному удалению камней. Хотя это развитие отражает гигантский шаг в лечении камней, его видение заключалось в том, что конечная цель была полностью медицинской. Три десятилетия спустя стало очевидно, что нам еще предстоит пройти долгий путь для того, чтобы эта мечта осуществилась.

Остаточные фрагменты в почке часто встречаются не только после УВЛ [255-257], но также после других малоинвазивных процедур [258-262]. Течение остаточных фрагментов вариабельно, но их присутствие представляет проблему как для пациента, так и для лечащего врача и требует тщательного наблюдения или, зачастую, повторного вмешательства. Учитывая, что большинство остаточных фрагментов состоит из CaOx, возможно ли элиминировать фрагмент путем ферментативного растворения с помощью оксалатдекарбоксилазы и форматдегидрогеназы [262]? Хотя такой подход, безусловно, может быть осуществлен у некоторых пациентов путем чрескожного орошения, вопрос состоит в том, возможно ли включение энзимов в стенты или другие интракорпоральные девайсы с функцией медленного высвобождения. Кроме того, остались позади медицинские достижения в лечении пациентов с мочекамен-

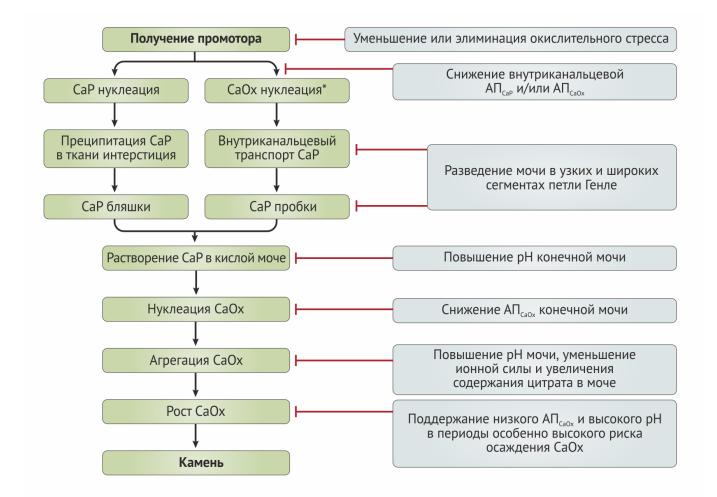


Рисунок 7 | Потенциальные методы борьбы с аномальной кристаллизацией и формированием камней.

Окислительный стресс в проксимальных канальцах может индуцировать перекисное окисление липидов и повреждение пограничной мембраны на этом уровне нефрона. Высвобожденные фрагменты мембраны и везикулы, содержащие фосфолипиды, считаются важными промоторами как для фосфата кальция (CaP), так и

для оксалата кальция (CaOx) при степенях пресыщения ниже, чем те, что необходимы для кристаллизации. Осаждение CaOx выше в нефроне ожидается только в случаях очень высоких концентраций оксалата. Дилюция мочи на всех уровнях нефрона, несомненно, связана с уменьшением риска как внутриканальцевой, так и интерстициальной преципитации CaP и CaOx.

ной болезнью. В настоящее время в литературе отмечается слабый интерес к факторам, ответственным за образование камней, и профилактике рецидивов [242, 263-265]. Также слаб и энтузиазм среди урологов в отношении метаболических и медицинских аспектов мочекаменной болезни.

Другим вариантом терапии является инверсионное (обратное) лечение, которое является методом, проводимым после разрушения камня с целью благоприятного изменения положения нижележащих чашечек. Этот шаг будет способствовать устранению фрагментов с помощью гравитации. Изменение положения почек часто сочетается с воздействием вибрации на поверхность тела, что добавляет некоторую кинетическую энергию. Этот метод лечения может быть использован у пациентов с остаточными фрагментами в нижнем полюсе почек [266-269], хотя результаты были противоречивы [270].

В другом недавнем отчете для облегчения удаления фрагментов была успешно использована ультразвуковая пропульсия, которая представила собой новую интересную концепцию [271]. Несмотря на многообещающие перспективы, эта технология не одобрена управлением США по санитарному надзору за качеством в сфере пищевых продуктов и лекарственных препаратов и используется у па-

циентов только в экспериментальных протоколах. Для облегчения удаления фрагментов возможно использование фармакологического агента, стимулирующего мышечное сокращение в чашечке. Слабая местная активность гладких мышц гипотетически может быть ассоциирована с худшим клиренсом фрагментов. В то время как фрагменты сравнительно небольших дезинтегрированных камней легко удаляются, фрагменты крупных камней выводятся гораздо хуже. Возможное объяснение этого несоответствия состоит в том, что большой камень в чашечке препятствует сокращению мышц. Эта область исследований до сих пор не рассматривалась [272].

Интересно отметить, что существующие тенденции лечения включают относительно агрессивные, хоть и малоинвазивные методы удаления фрагментов. Такой шаг, конечно, необходим пациентам с инфекционными камнями
и камнями, образованными мочевой кислотой, цистином и
брушитом, но возникает вопрос, необходимы ли такие процедуры не имеющим никаких симптомов пациентам с минимальными остаточными фрагментами образованными
СаОх. Учитывая высокий риск рецидивирования, который
имеется у таких пациентов, несмотря на тщательный клиренс, остается открытым вопрос об избыточном лечении. В
эпидемиологическом исследовании [273] 10-летний риск

20

рецидива около 25% был отмечен у пациентов, у которых на момент начала наблюдения сформировался только один камень, но составлял примерно 70%, которые на момент начала наблюдения имели более одного камня. Средний риск рецидива у пациентов с почечными камнями оценивался примерно в 50% в течение 10-летнего периода после первого эпизода [273].

Недавние исследования возродили роль пробок и бляшек Рэндалла [88]. В конце процесса формирования СаОх камня, высокое перенасыщение СаОх и низкий рН являются важными факторами, которые необходимо корректировать [121]. Поэтому цель должна заключаться в снижении риска осаждения или роста СаОх на поверхность СаР [3, 274-276] (Рис. 8). Образование СаОх камней требует сложного взаимодействия в ходе нуклеации как СаР, так и СаОх с последующим ростом и агрегацией. Вмешательство в осаждение этих двух основных кристаллических фаз на разных уровнях нефрона предстает необходимым для остановки или противодействию формирования наиболее часто встречающихся камней у пациентов.

Были описаны и опробованы многочисленные меры профилактики образования кальциевых камней, но ни одна из них не продемонстрировала способности к полной остановке камнеобразования. Одним из факторов, мешающих достигнуть успеха, является недостаточная приверженность пациентов к долгосрочному лечению [264]. Другим важным объяснением является нехватка средств, способных остановить начальное осаждение СаР [54]. При существующих вариантах лечения мы рассматриваем лишь финальные шаги в цепи событий аномальной кристаллизации у пациентов, у которых происходит образование идиопатических кальциевых камней. В то же время, профилактика у пациентов со свободными камнями может быть достигнута путем снижения перенасыщения финальной мочи СаОх. Как мы можем приблизиться к депозитам СаР? Можно ли уменьшить чрезмерное насыщение СаР мочи нефрона и интерстициальных тканей с помощью краткосрочного интенсивного лечения и надеяться на естественную элиминацию СаР под воздействием, например, макрофагов [49, 277]? Или мы можем вмешаться в любой другой шаг осаждения СаР, что устранит этот фактор риска? В этом отношении радиологические улучшения могут способствовать обнаружению и количественной оценке папиллярных депозитов СаР [278].

У большинства пациентов камнеобразование является случайным событием. Следовательно, оптимального соответствия можно ожидать только при режимах, основанных

на строго индивидуализированном анализе факторов и периодов риска. Информация, полученная из мочи, собранной за 24 часа, и другой мочи, собранной за длительное время, дает только приблизительную информацию о конкретных переменных риска в течение периода. Действительно неточные данные о рН мочи являются правилом, а не исключением. Необходимо совершенствовать аналитический подход к периодам, которые, как предполагается, представляют особо высокий риск. Такая информация может быть получена путем объединения тщательно собранного анамнеза заболевания с анализом факторов риска в периоды, когда перенасыщение СаОх происходит одновременно с низким уровнем рН мочи. Такой подход может послужить разработке индивидуальной профилактики рецидивов [279].

Сегодня очень заманчиво удаление почечных камней с помощью гибкой уретероскопии [265] и, если это не наиболее благоприятно, использование меньших и меньших инструментов для чрескожного удаления мелких и еще более мелких камней. Однако, представляется логичным, что для каждого решения о лечении необходимо достижение баланса между желанием лечения и усилиями, необходимыми для достижения этой цели. Активное или фармакологическое удаление остаточных фрагментов следует рассматривать с учетом риска процедур и частоты рецидивов. Нет никаких сомнений в том, что профилактику рецидивов необходимо развивать, дорабатывать и использовать в индивидуальном порядке. С дальнейшим углубленным пониманием механизмов, лежащих в основе формирования камней, возможно, что для многих пациентов с идиопатической кальциевой мочекаменной болезнью, может быть назначено некоторое общее лечение.

Однако, разумеется, что дальнейший прогресс в лечении таких пациентов не может быть достигнут в отсутствии подлинного интереса и ответственности урологов, которые регулярно наблюдают этих пациентов. Необходимость тесного взаимодействия между методами удаления камней и процедурами, предотвращающими рецидивы, является абсолютной предпосылкой успеха. Базовые, а также клинические исследования, должны фокусироваться на обоих аспектах. В связи с этим, уролог, в ходе различных эндоскопических процедур, имеет уникальную возможность визуально наблюдать и фиксировать клинические особенности патологических процессов, вовлеченных в процесс камнеобразования. Нельзя не подчеркнуть, что помимо оптимального хирургического ухода пациентам также необходим и общемедицинский.









