

© А.Б.Чухловин, Ю.В.Эмануэль, О.В.Напалкова, С.Б.Ланда, В.Л.Эмануэль, 2011
УДК 616.62-003.7-092:616.9

А.Б. Чухловин¹, Ю.В. Эмануэль¹, О.В. Напалкова¹, С.Б. Ланда²,
В.Л. Эмануэль¹

РОЛЬ ЛОКАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГЕНЕЗЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

A.B. Chukhlovin, Yu.V. Emanuel, O.V. Napalkova, S.B. Landa, V.L. Emanuel
ROLE OF LOCAL INFECTIONS IN DEVELOPMENT OF UROLITHIASIS

¹Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, ²Санкт-Петербургский институт ядерной физики, Россия

РЕФЕРАТ

Общеизвестно, что мочекаменная болезнь (МКБ) связана с нарушениями солевого обмена, способствующих формированию оксалатных и смешанных конкрементов мочевыводящих путей, в частности – гипероксалурией, гиперкальциурией, дефицитом цитрата в моче. В качестве дополнительных факторов риска повторного камнеобразования рассматриваются нарушения соль-стабилизирующих функций мочевых белков, в особенности, белка Тамма–Хорсфалла – основного белкового компонента нормальной мочи, обладающего уропротективными и антимикробными функциями. Кроме того, в последние годы рассматривается существенная роль локальных инфекций уреазопродуцирующими микроорганизмами (*Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum* и др.) в возникновении аммоний- и кальций-фосфатных камней («инфекционный уролитиаз»). Инвазивные и цитотоксические свойства патогенных штаммов бактерий приводят к повреждению слизистых поверхностей мочевыводящих путей, а продукция уреазы способствует защелачиванию мочи и образованию струвитных конкрементов. В то же время ряд бактерий (например, *Oxalobacter formigenes* и некоторые другие кишечные микроорганизмы) разрушают оксалаты и, тем самым, являются уропротективными микроорганизмами. Таким образом, отдельные виды микрофлоры, находящиеся под контролем локальных иммунных механизмов, имеют существенное значение как для развития уролитиаза, так и для возможной профилактики его рецидивирования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, микроорганизмы, уропатогены, белок Тамма–Хорсфалла, уропротекция.

ABSTRACT

Renal stone disease (urolithiasis) is associated with salt metabolism disorder which promote formation of oxalate and mixed-type urinary concretions, e.g., hyperoxaluria, hypercalciuria, urinary citrate deficiency. Imbalanced salt-stabilizing functions of urinary proteins (in particular, Tamm-Horsfall protein, the major urinary protein with uroprotective and antimicrobial functions) are regarded as supplementary factors of occasional lithogenesis. Moreover, a sufficient role of local infections with urease-producing microorganisms (*Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum* etc.) is currently under consideration, as a reason of ammonium- and calcium phosphate stones ("infectious urolithiasis"). Invasive and cytotoxic properties of pathogenic bacterial strains lead to damage of urogenital mucosal surfaces, whereas urease production promotes urine alcalinization and formation of struvite stones. Meanwhile, some bacteria (e.g., *Oxalobacter formigenes* and some other intestinal microbes) are able to destroy oxalates, and therefore, are uroprotectants. Therefore, some microbial species being controlled by local immune mechanisms, have a sufficient significance both for development of urolithiasis, and for potential prevention of recurring.

Key words: urolithiasis, microorganisms, uropathogens, Tamm-Horsfall protein, uroprotection.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что мочекаменная болезнь (МКБ, уролитиаз) развивается в результате отложения нерастворимых комплексов солей в почках и мочевыводящих путях, что приводит к их механической обструкции, болевому синдрому, гидронефрозу и др. Клинические рецидивы уролитиаза наблюдаются у 5–12% населения, что определяет социальную значимость заболевания и ставит задачи его метафилактики (профилактики повторных

эпизодов). Для решения этих задач необходим учет основных биологических и физико-химических процессов, способствующих камнеобразованию в почечных лоханках и нисходящих мочевых путях [1]. По современным представлениям, физико-химические факторы развития уролитиаза связаны с нарушением ионного баланса и снижением стабилизирующих функций мочевых белков, что и является основным предметом изложения в данной обзорной статье.

Считается, что первичные отложения нерастворимых солей в большинстве случаев образуются в базальной мембране почечных сосочков, возмож-

Эмануэль В.Л. 197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8. Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины СПбГМУ им. И.П.Павлова

но – в нижней части петли Генле (бляшки Рэндалла, состоящие из апатитов, аналогичных костным), и на их основе формируются кристаллы оксалата кальция – основа дальнейшего локального роста мочевых конкрементов. Мочевые камни представляют собой нерастворимые осадки солей (чаще всего, смешанного состава – оксалатов, фосфатов, карбонатов и уратов) в комплексе с мочевыми белками.

Усиленное отложение солей и развитие уролитиаза в большинстве случаев связано с комплексом экзо- и эндогенных факторов, за исключением редких случаев наследственной патологии, обусловленной нарушением метаболизма оксалатов или мочевой кислоты [2].

Нарушения солевого обмена, способствующие развитию мочекаменной болезни, можно суммировать следующим образом:

- Гипероксалурия.
- Избыток уратов.
- Гиперкальциурия.
- Дефицит цитрата в моче.

Гипероксалурия и ее причины

Роль повышения оксалатов в камнеобразовании столь же важна, как и уровни кальциурии, т.е. любые состояния, связанные с повышением их содержания в диете или усилением их продукции, могут вызвать гипероксалурию и образование оксалатных камней в почках [3].

Частыми причинами гипероксалурии является белковая диета или повышенное потребление оксалатов, причем существенное значение имеют также уровни абсорбции оксалатов в кишечнике, которые обусловлены локальной экспрессией соответствующих транспортных белков. При так называемой энтеральной оксалурии главную роль играют нарушения функции кишечника и экзокринной поджелудочной железы. Так, любое нарушение переваривания и всасывания жиров в толстой кишке приводит к усилению абсорбции оксалатов в кишечнике и, соответственно, повышению их концентрации в моче [4].

В редких случаях первичная оксалурия связана с мутациями гена AGXT или GRHPR, которые сопровождаются избыточным накоплением глиоксилата и его усиленной конверсией в оксалат, который экскретируется с мочой [5].

Роль мочевой кислоты в МКБ

Мочевая кислота является, как известно, продуктом распада пуриновых оснований. Этот продукт катаболизма слабо растворим в биологических жидкостях и обычно входит в состав мочевых

конкрементов. Однако соли мочевой кислоты сами по себе способны снижать растворимость оксалатов, что способствует их усиленной кристаллизации [6]. Эффективность малопуриновых (главным образом, вегетарианских) диет пока еще не доказана. В клинических ситуациях с выраженным распадом тканей и повышенной продукцией мочевой кислоты применяют лечение аллопуринолом – веществом, блокирующим выработку этого соединения.

Гиперкальциурия: метаболические факторы

Уровни кальция в моче зависят от многих факторов, в особенности – его содержания в диете и уровней экскреции. У больных с мочекаменной болезнью цифры экскреции кальция с мочой находятся на верхних пределах нормы [7]. Это является существенной предпосылкой развития МКБ, поскольку снижение содержания кальция в моче препятствует развитию камней [3, 8].

При подозрении на идиопатическую гиперкальциурию требуется тщательное клиническое обследование больных с целью исключения гиперкальциемии, избытка витамина D, гиперпаратиреозидизма, признаков деструкции костной ткани или злокачественных новообразований. В частности, у больных с гиперкальциурией отмечается, в среднем, повышенное содержание витамина D₃ (кальцитриола) в сыворотке крови, более активная экспрессия рецепторов витамина D в моноцитах и усиленная абсорбция кальция в кишечнике [9]. Это может способствовать повышению уровней кальция в почечном фильтрате. Несмотря на существенную роль гиперкальциемии в развитии МКБ, значимость мероприятий по снижению кальция в диетете пока не вполне доказана, поскольку ее профилактическая ценность в отношении МКБ пока не доказана.

К редким моногенным заболеваниям, вызывающим гиперкальциурию, относят, в частности, болезнь Дента (мутации гена хлоридного канала *CLCN5*), или мутацию гена кальций-чувствительного рецептора (ген *CaSR*), приводящие к снижению паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке и снижению реабсорбции кальция в дистальных трубках и восходящих сегментах.

Дефицит цитрата как фактор риска МКБ

Как уже отмечалось, недостаток цитрата в моче является важным фактором, способствующим развитию МКБ. В качестве критерия сниженной экскреции цитрата предложены уровни ниже 500 мг/сут у женщин или менее 350 мг/сут у мужчин [10]. Уровни цитрата в моче определяются, прежде всего, его тубулярной реабсорбцией, кото-

рая угнетается при пониженной кислотности и наоборот. Поэтому заболевания с потерей щелочей (например, нарушения всасывания в кишечнике при диареях) или любой фактор, вызывающий метаболический ацидоз, в частности, гипокалиемия, приводят к снижению цитрата в моче.

В связи с выяснением роли цитрата, как фактора защиты от камнеобразования, проводились ряд клинических исследований с применением цитратов у больных уролитиазом, результаты которых суммированы в статье [11]. По результатам сводного анализа более чем 20 отдельных исследований, включавших свыше 1000 больных, применение цитратов приводило к снижению частоты камнеобразования на 47–100%, в том числе – в исследованиях с длительными сроками наблюдения (1 год и более). Из побочных эффектов цитратотерапии отмечены метеоризм и диарея.

«Инфекционный» уролитиаз и фосфатно-струвитные камни

Камни, предположительно инфекционного генеза, составляют около 15% от всех случаев мочекаменной болезни. Основным условием образования «инфекционных» камней являются инфекции мочевых путей (ИМП), вызванные уреазоположительными микроорганизмами. Фермент уреазы расщепляет мочевины на аммоний и CO_2 . Ионы аммония приводят к защелачиванию мочи, что способствует образованию струвитных кристаллов и формированию почечных камней. Струвитные камни состоят из нерастворимых фосфатов аммония и магния, а также карбонатов этих ионов. Фосфат кальция также является обычным компонентом мочевых камней (обычно не более 10% общей массы). В некоторых случаях, однако, весовая доля фосфатов превышает 50%, и эти камни считают «фосфатными». Фосфаты в мочевых конкрементах могут содержаться в виде апатитов (аналогов фосфатов костной ткани). В отличие от апатитов, фосфатные конкременты в форме «браштов» (замещенных фосфатов) весьма резистентны к разрушающим воздействиям и вызывают типичную клиническую картину МКБ. Конкременты, содержащие фосфаты аммония и магния, часто ассоциированы с микробной инфекцией [12]. Кроме того, наблюдения клиницистов указывают на высокую частоту сочетания МКБ с пиелонефритами, что говорит о возможной роли инфекционного фактора в повторном камнеобразовании.

В связи с этим, методы метафилактики уролитиаза могут включать в себя диагностику хронических и рецидивирующих ИМП и их своевременное лечение.

Возможная роль уреазопозитивных микроорганизмов в камнеобразовании

Целый ряд инфекционных патогенов могут рассматриваться в качестве возможных патогенетических факторов в развитии мочекаменной болезни. Чаще всего инфицирование патогенными бактериями происходит по восходящему пути (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium urealyticum*, *Proteus spp.*), но иногда нельзя исключить и гематогенный занос бактерий из других инфекционных очагов в организме (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* и др.).

Ассоциация камнеобразования с микробной инфекцией достаточно известна, и за последние годы принято понятие «инфекционные камни» [13]. Этот термин относится к конкрементам, возникающим на фоне инфекций мочевого тракта (ИМТ), вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими уреазу. Такие камни обычно состоят из фосфата аммония, магния и уратов. Их образованию способствует высокая щелочность мочи, а также обструкция мочевых путей, нарушение опорожнения мочевого пузыря, установка мочевых катетеров. Образующиеся камни имеют высокую контрастность, разветвленную форму. Рекомендуется применение антиинфекционной терапии для лечения и особенно профилактики рецидивов (метафилактики).

Остается, тем не менее, нерешенным вопрос о том, как отличать камни, образующиеся в результате инфекции от конкрементов, возникших по другим причинам, с пассивным захватом бактерий (таковые могут содержать много кальция в своем составе).

Способность уропатогенных микроорганизмов образовывать биопленки снижает эффективность применяемой антимикробной терапии. В связи с различными причинами бактерии, находящиеся в составе биопленок, проявляют выраженную устойчивость к традиционной антимикробной терапии по сравнению с «неорганизованными» популяциями микробов [14]. Это касается ЛОР-инфекций, бактериального эндокардита, хронической легочной инфекции и, в частности, инфекций почек с камнеобразованием. В связи с низкой эффективностью химиотерапии в этих ситуациях ведется поиск химических средств, способных преодолеть защитные свойства биопленок и нарушить их межклеточные взаимодействия. В связи с этим в перспективе представляет интерес использование муколитических препаратов для лечения и профилактики МКБ.

На фоне многочисленных инфекционных аген-

тов, ассоциированных с мочекаменной болезнью, весьма перспективным представляется исследование роли уреазопозитивных бактерий в этом патологическом процессе. Показано, что уреазопро-дуцирующие штаммы бактерий путем выработки аммиака из мочевины способствуют повышению pH мочи, что ведет к повышенному риску формирования оксалатных и струвитных камней. Учитывая способность многих бактерий к образованию биопленок в составе полисахаридного биоматрикса, они особенно интенсивно размножаются на поверхности инородных тел, например, мочевых катетеров [12]. К таковым, в частности, относится *Proteus mirabilis*, который может образовывать биопленки, особенно – на поверхности мочевых катетеров. Рост уреазопозитивных штаммов *Proteus mirabilis* способствует защелачиванию мочи, что создает условия для камнеобразования. Образующийся аммиак способствует повышению pH и локальному росту кристаллов фосфатов кальция и магния. При этом реальные проблемы возникают в результате образования кристалл-содержащих биопленок, закупоривающих просвет катетеров, и создают условия для накопления бактерий с развитием пиелонефрита и, возможно, септицемии. Таким образом, катетерная инфекция может быть адекватной клинической моделью камнеобразования в мочевыводящих путях при наличии восходящей инфекции.

Другими, более редкими микроорганизмами – продуцентами уреазы являются *Corynebacterium urealyticum* и *C. pseudogenitalium* [15]. Они чаще встречаются у больных пожилого возраста и ассоциированы с длительно текущим уролитиазом. В частности, *Corynebacterium urealyticum* была описана 30 лет назад. Она устойчива ко многим антибактериальным препаратам и обладает выраженной уреазной активностью. У пожилых лиц эта медленно растущая бактерия часто колонизирует кожные покровы. При ослаблении иммунных функций организма *C. urealyticum* может вызывать циститы и пиелиты с образованием кристаллических структур, а также пиелонефриты. Особое значение имеет образование кристаллических структур при пиелите у больных с трансплантированными почками.

Непосредственную роль конкретных инфекционных возбудителей в процессах камнеобразования довольно сложно оценить, поскольку разнообразны патогенные микроорганизмы могут пассивно включаться в состав почечных конкрементов в ходе их формирования. По этой причине до сих пор не установлена роль так назы-

ваемых «нанобактерий» (кальций-содержащих частиц размерами $< 0,5$ мкм), обнаруженных в составе почечных камней. Исследования 1987–2001 гг. выявили бактериальную ДНК, ассоциированную с камнями, и этим бактериям были даже присвоены названия (*Nanobacteria* spp.). Однако впоследствии эта теория не подтвердилась, так как анализ ДНК в составе мочевых камней показал ее принадлежность другим известным микроорганизмам [16].

С практических позиций, представляется важным уточнение роли ряда микроорганизмов как факторов защиты от уролитиаза. К ним относятся, в частности, *Oxalobacter formigenes*, которая, находясь в кишечнике, вызывает расщепление оксалата и, тем самым, снижает его уровень в экскретах организма, в том числе и в моче [17]. Экспериментальное применение такого рода бактерий с целью реколонизации организма (например после антибиотикотерапии), наряду с сокращением оксалатов в диете, может стать важным средством профилактики камнеобразования в мочевой системе.

Инвазивные свойства инфекционных патогенов как фактор литогенности

Несмотря на наличие многочисленных антиинфекционных факторов мочевой системы, микроорганизмы все же проникают в мочевыводящие пути, что приводит к восходящей инфекции. ИМП встречаются весьма часто, составляя примерно 20% от всех случаев внебольничных инфекций. Почти 90% ИМП вызывают бактерии, получающие доступ к мочевым путям через уретру к мочевому пузырю и затем к мочеточникам и почкам.

Патогенность микроорганизмов определяется, во-первых, их контактными и адгезионными свойствами и мобильностью (наличием жгутиков, ворсинок и др., которые обуславливают их прикрепление и перемещение по слою уротелия).

Помимо специфических токсинов, некоторые уропатогенные микроорганизмы образуют биопленки на поверхности эпителия мочевых путей, связанные с наличием микроворсинок (фимбрий) на их поверхности. Так, бактериальные фимбрии типа 1 (например у многих штаммов кишечной палочки) содержат высокоадгезивные молекулы [18]. Поэтому ворсинчатые штаммы бактерии (*E.coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и др.) могут в короткие сроки образовывать биопленки на катетерах, устанавливаемых больным, и способствовать оседанию солевых конкрементов в их просвете и на стенках мочевых путей [19].

Цитотоксические факторы бактерий в патогенезе нефролитиаза

В развитии инфекционного процесса в подавлении иммунной системы организма важно наличие факторов, усиливающих патогенность микроорганизмов, как, например, выработка специфических цитотоксинов или ферментов, изменяющих характеристики микроокружения (например pH мочи). Бактерии, вызывающие ИМП, обычно являются представителями собственной кишечной флоры пациента и являются условно-патогенной микрофлорой. Наиболее часто ИМП вызывают грамотрицательные бактерии, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae*. Так, *Proteus mirabilis* является одним из самых частых причин ИМП у пациентов с долгосрочным проживанием с катетером или при комбинированной ИМП у пожилых лиц. Патогенные бактерии нарабатывают многочисленные факторы вирулентности, чтобы приспособиться к окружающей их среде организма.

Количественное определение основных факторов вирулентности *P. Mirabilis* позволяет понять, каким образом микроорганизм может распространяться в мочевыводящих путях. Основными патогенными особенностями *P. mirabilis* являются уrolитические свойства (расщепление мочевой кислоты), протеолитические и гемолитические свойства, высокая подвижность и наличие липополисахаридов (ЛПС). ЛПС – главные поверхностные молекулы грамотрицательных бактерий, взаимодействуя с клетками хозяина и в зависимости от концентрации и вирулентности микроорганизма, индуцируют воспалительный ответ. Среди сотен известных видов *Enterobacteriaceae* лишь отдельные штаммы с определенными О-антигенами считаются патогенными для человека или животного. Штаммы *P. Mirabilis*, вызывающие ИМП, были чаще всего классифицированы как O3, O6, O10, O11, O13, O23, O24, O26, O27, O28, O29 и O30 серотипы. В исследовании [20] показано, что различия в структуре О-полисахаридной части ЛПС влияют на биологическую активность различных штаммов *P. Mirabilis*. В частности, ЛПС *P. Mirabilis* O18 характеризуется наличием фосфохолина, замещающего части О-полисахарида, в то время как *P. Mirabilis* S1959 обладает недостатком лизина.

Кроме того, развитие уrolитиаза (рост струвитных камней) может быть связанным с уреapлазменной инфекцией. Так, в опытах на животных было показано, что хроническая инфекция *Ureaplasma parvum* сопровождается развитием струвитных камней [21]. При этом риск развития уrolитиаза определяется микробной колонизацией подслизистых слоев мочевых путей, которая

приводит к воспалительным процессам и гибели клеток уротелия.

Локальные факторы антимикробного иммунитета

По данным мировой литературы, частота периодического инфицирования мочевого тракта достаточно высока. В то же время, клинически актуальные инфекционные поражения мочеточников и почек встречаются не столь часто. Возникает вопрос о клеточных и гуморальных защитных факторах, обеспечивающих локальное подавление микробной флоры. По данным микробиологических исследований, моча в норме стерильна. Показано, что существуют эффективные иммунные механизмы их подавления в организме, прежде всего, в нижних отделах мочевыводящих путей [22]. В реализации локального иммунного ответа на слизистых оболочках можно выделять неспецифические (врожденные) и специфические факторы. Первые являются, вероятно, наиболее важными в противомикробной защите, особенно в детском возрасте. Неспецифические факторы врожденных иммунных реакций включают в себя, в частности, антимикробные пептиды и другие белки, быстро вырабатываемые в ответ на микроорганизмы, подавляя их рост и выживание. Поэтому моча в норме является стерильной, так как существуют многочисленные неспецифические защитные механизмы, как гуморальные, так и клеточные, связанные с секрецией клетками эпителия многочисленных протективных факторов. Эти факторы врожденного иммунитета оказывают немедленный бактерицидный и антиадгезивный эффект, поддерживая стерильность мочевого тракта.

Защитные свойства уроэпителиальных поверхностей способствуют поддержанию стерильности мочевых путей. Эпителиальная выстилка мочевых путей препятствует адгезии бактерий посредством выделения мукопротеинов (в том числе белка Тамма–Хорсфалла), лактоферрина, липокалина и др., а также бактерицидных антимикробных пептидов, как, например, дефензинов и кателицидин [22]. Вторая линия неспецифической защиты – индукция TLR и выработка хемокинов и цитокинов с развитием гранулоцитарно-макрофагальной фазы воспаления. Именно эта реакция означает развитие клинически очевидного поражения почечных канальцев и паренхимы.

В частности, в процессе обработки чужеродных (в том числе бактериальных) антигенов, при участии белка Тамма–Хорсфалла (БТХ), происходит активация toll-like рецепторов (TLR), запускающих работу макрофагов и их антибактериальную

активность [23]. Роль toll-подобных рецепторов (TLR) сводится к распознаванию клинически важных инфекционных патогенов и ориентации иммунной системы на борьбу с ними. Так, известно, что уропатогенные штаммы *E.coli* способны проникать внутрь клеток эпителия мочевого пузыря. Показано также, что эти внутриклеточные бактерии могут активно выталкиваться во внеклеточную среду. В исследовании [24] установлено, что этот процесс запускается посредством toll-подобных рецепторов типа 4, которые реагируют на бактериальные липополисахариды. Эта способность TLR4 выявлена впервые и должна учитываться в патогенезе ИМП.

Значительная роль в неспецифической антибактериальной защите принадлежит лактоферрину – белку, связывающему свободные ионы железа. Считают, что механизм секвестрации свободного железа подавляет локальный рост бактерий. Продукция лактоферрина осуществляется, в частности, в почечных канальцах и экскретируется в их просвет [25]. Авторы предполагают, что лактоферрин может участвовать в антиоксидантных реакциях и, тем самым, усиливать локальные механизмы антибактериальной защиты.

Уропротективная роль белка Тамма–Хорсфалла (уромодулина)

Белок Тамма–Хорсфалла выделяется клетками почечных канальцев и является основным мочевым белком у млекопитающих. Синтез БТХ и его выделение в первичную мочу происходит в почках (восходящий участок петли Генле). Исследования структуры и свойств БТХ начались с его выделения из мочи в 1950 г. [26]. БТХ представляет собой крупный гликопротеид, состоящий из нескольких субъединиц с общей молекулярной массой $1,42 \times 10^6$ D. Белок имеет 8 потенциальных сайтов N-гликозилирования, сосредоточенных в 4 доменах [27]. Изoeлектрическая точка БТХ – чрезвычайно низкая ($pI = 3,21$), что связано не только с большим количеством остатков сиаловых кислот – около 5% по массе, но высоким содержанием карбоксилированных аминокислотных остатков в самом полипептиде.

Биологическая роль БТХ чрезвычайно разнообразна. В частности, отмечается протективная роль БТХ в воспалительных процессах. Так, мочевой белок Тамма–Хорсфалла связывает маннозо-зависимые фимбрии бактерий и блокирует контакты *E. coli* с клетками уротелия [22]. Клиническая значимость БТХ определяется следующими его свойствами: 1) существенной модифицирующей ролью в образовании мочевых камней и в раз-

витии тубулоинтерстициального нефрита; 2) связью ряда наследственных нефропатий с мутациями гена БТХ [28].

Особая роль отводится БТХ в процессе кристаллизации оксалатов и развитии мочекаменной болезни. Около 70% кристаллитов в моче составляют оксалаты кальция (моно и дигидраты), 10% – фосфаты кальция, от 5 до 10% – трифосфаты натрия и аммония, менее 5% – мочевая кислота и менее 1% – цитрат кальция. В 90-х годах была показана роль БТХ и уромодулина в ингибировании кристаллизации оксалатов *in vitro*. Были отмечены различия в росте кристаллов оксалатов в присутствии БТХ и уромодулина [29].

Таким образом, белок Тамма–Хорсфалла, будучи основным экскретируемым белком, выполняет функции защиты от инфекций и стабилизирует солевую среду мочевого экскрета, повышая порог растворимости солей в моче и препятствуя их первичной кристаллизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование мочевых конкрементов связано с физико-химическими процессами, при которых в результате превышения концентрации солей над порогом их растворимости в почечном фильтрате и нарушенной стабильности коллоидной среды начинается образование кристаллов в мочевыводящей системе и их постепенный рост. Как правило, первичные конкременты образуются из растворимых солей кальция, оксалата, фосфатов и уратов и имеют сложную, слоистую структуру. У больных МКБ предполагается значительное ослабление функциональных механизмов, которые в норме защищают от выпадения нерастворимых конкрементов. Ниже перечислены факторы, снижающие вероятность развития уролитиаза:

- Прохождение больших объемов жидкости по мочевым путям – основной фактор метафилактики уролитиаза.
- Поддержание нормальных значений pH мочи (4,6–6,0) – подавление бактериального роста.
- Лечение ИМП, в особенности – роста уреазоположительных микроорганизмов.
- Наличие достаточных концентраций цитрата в моче.
- Имуно- и уропротективная роль мочевого белка Тамма–Хорсфалла.

В антимикробной защите мочевыводящей системы участвуют многочисленные неспецифические защитные механизмы, в частности, протективные белки, в особенности – белок Тамма–Хорсфалла, лактоферрин и др. [25]. Эти факторы дают бактерицидный и антиадгезивный эффект.

Таким образом, развитие бактериальной инфекции и роль отдельных видов бактерий в литогенезе связаны как с патогенностью самих микроорганизмов, так и с функциями белков местного иммунного ответа, в особенности – белка Тамма–Хорсфалла в моче. Поэтому комплексная оценка ионного состава мочи, уровней и агрегатного состояния протективного белка Тамма–Хорсфалла и выявление патогенной (уреазопродуцирующей) микрофлоры должны привести к существенному повышению прогнозируемости и, соответственно, улучшению качества противорецидивных мероприятий (метафилактики) при мочекаменной болезни.

Настоящее исследование выполнялось при поддержке гранта СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (конкурс инновационных научных проектов для научно-педагогических работников) за 2009 г.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эмануэль ВЛ. *Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследования мочи*. «Триада», СПб-Тверь, 2007; 128
2. Чухловин АБ. Факторы солевого баланса и возможная генетическая предрасположенность в развитии мочекаменной болезни. *Клин Лаб Консилиум* 2009; (1): 26-29
3. Coe FL, Parks JH. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Seldin D and Giebisch G, eds. *The Kidney*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000; 1841-1867
4. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003; 63: 255-265
5. Danpure CJ, Rumsby J. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management. *Expert Rev Mol Med* 2004; 6(1):1-16
6. Grover PK, Ryall RL, Marshall VR. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int* 1992; 41:149-154
7. Lemann J, Jr, Worcester EM, Gray RW. Hypercalciuria and stones (review). *Am J Kidney Dis* 1991; 17:386-391
8. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001; 59:2290-2298
9. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-4943
10. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986; 30: 85-90
11. Mattle D, Hess B. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate – a critical review. *Urol Res* 2005; 33(2):73-79
12. Stickler DJ. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5(11):598-608
13. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int* 2007;79 [Suppl 1]:32-36
14. Musk DJ Jr, Hergenrother PJ. Chemical countermeasures for the control of bacterial biofilms: effective compounds and promising targets. *Curr Med Chem* 2006; 13(18): 2163-2177
15. Soriano F, Tauch A. Microbiological and clinical features of *Corynebacterium urealyticum*: urinary tract stones and genomics as the Rosetta Stone. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(7):632-643
16. Raoult D, Drancourt M, Azza S et al. Nanobacteria are mineralo-fetuin complexes. *PLoS Pathog* 2008; 4(2): e41
17. Goldfarb DS. Microorganisms and calcium oxalate stone disease. *Nephron Physiol* 2004; 98(2): 48-54
18. Wang X, Lensdorf H, Ehrun I et al. Characteristics of biofilms from urinary tract catheters and presence of biofilm-related components in *Escherichia coli*. *Curr Microbiol* 2010; 60(6): 446-453.
19. Ong CL, Beatson SA, Totsika M et al. Molecular analysis of type 3 fimbrial genes from *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Citrobacter* species. *BMC Microbiol* 2010; 10: 183
20. Stankowska D, Kwinkowski M, Kaca W. Quantification of *Proteus mirabilis* virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41 (3): 243-253
21. Reyes L, Reinhard M, Brown MB. Different inflammatory responses are associated with *Ureaplasma parvum*-induced UTI and urolith formation. *BMC Infect Dis* 2009; 9:9
22. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2810-2816
23. Soemann MD, Weichhart T, Zeyda M et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115(2): 468-475
24. Song J, Bishop BL, Li G et al. TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(35):14966-14971
25. Abrink M, Larsson E, Gobl A, Hellman L. Expression of lactoferrin in the kidney: implications for innate immunity and iron metabolism. *Kidney Int* 2000; 57(5):2004-2010
26. Tamm I, Horsfall F L. Characterisation and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74: 108-114
27. Rosenfeld R, Bangio H, Gerwig G J et al. A lectin array-based methodology for the analysis of protein glycosylation. *J Biochem Biophys Methods* 2007; 70: 415-426
28. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4): 658-676
29. Carvalho M, Mulinari RA, Nakagawa Y. Role of Tamm-Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 1165-1172

Поступила в редакцию 02.06.2011 г.

Принята в печать 30.06.2011 г.