

УДК 616.61 - 003.7 - 022

**С.О. Возіанов^{*},
Д.В. Коваль^{**},
А.В. Руденко^{*},
Н.І. Желтовська^{*}**

МЕХАНІЗМ УТВОРЕННЯ ОКСАЛАТНИХ КОНКРЕМЕНТІВ ЗА НАЯВНОСТІ УРЕАЗОПРОДУКУЮЧИХ ЗБУДНИКІВ У СЕЧІ (КОНЦЕПЦІЯ)

ДУ «Інститут урології НАМН України»^{*}
бул. Ю. Коцюбинського, 9-А, Київ, 04053, Україна
Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради^{**}
бул. Менделєєва, 3, Черкаси, 18009, Україна
SE «Institute of urology of Academy of medical sciences of Ukraine»^{*}
Ju. Kosyubins'kogo st., 9-A, Kyiv, 04053, Ukraine
Cherkasy Regional Hospital Cherkasy Regional Council^{**}
Mendeleev st., 3, Cherkasy, 18009, Ukraine

Ключові слова: нефролітіаз, уреазопродукуючі мікроорганізми, мінеральний склад конкрементів, механізм каменеутворення

Key words: nephrolithiasis, urease-producing microorganisms, mineral composition of concrements, mechanism of lithogenesis

Реферат. Механизм образования оксалатных конкриментов при наличии уреазопродуцирующих возбудителей в моче (концепция). Возианов С.А., Коваль Д.В., Руденко А.В., Желтовская Н.И. Целью настоящего исследования было установление роли *U.urealyticum* в образовании фосфатов и оксалатов в почках и факторов, которые способствуют этому процессу. В работе представлена авторская концепция данного процесса. Было комплексно обследовано 79 больных, страдающих мочекаменной болезнью, с целью определения видового спектра возбудителей сопутствующего воспалительного процесса и проведено сопоставление с химической структурой удаленных конкриментов. Установлена роль уреазопродуцирующих бактерий (*P.mirabilis* и *U.urealyticum*) в процессе камнеобразования фосфатов и оксалатов и сопутствующие факторы, инициирующие данные реакции (рН мочи, наличие эндогенной уреазы, показатели концентрации щавелевой кислоты). В работе представлен сопоставительный анализ камнеобразования при наличии сопутствующих бактерий различного таксономического положения. Разработана авторская концепция роли *P.mirabilis* и *U.urealyticum* в камнеобразовании.

Abstract. Mechanism of formation of oxalate concrements in the presence of ureaseproducing pathogens in urine (conception). Vozianov S.A., Koval D.V., Rudenko A.V., Zheltovska N.I. The aim of the study was to ascertain the role of *U.urealyticum* in formation of phosphates and oxalates in kidneys and factors promoting this process. The work represents the author's conception of this process. There were fully examined 79 patients with nephrolithiasis with the aim to determine the species difference of pathogenic agents of the accompanying inflammatory process and there was compared the chemical structure of the removed concrements. There was stated the role of the urease-producing bacteria (*P.mirabilis* and *U.urealyticum*) in the process of phosphate and oxalate lithogenesis and the accompanying factors, which initiate these reactions (urinary pH, endogenic urease, index of oxalic acid concentration). The work presents the comparative analysis of lithogenesis in the presence of accompanying bacteria of different taxonomic position. The authors' conception of the role of *U.urealyticum* and *P.mirabilis* in lithogenesis has been elaborated.

Нефролітіаз зустрічається приблизно у 3-5% населення планети і у 8-10% становить ризик виникнення конкриментів у нирках протягом життя [8, 12]. На сьогоднішній день в Україні зареєстровано понад 136 тис. осіб працездатного віку, які хворіють на сечокам'яну хворобу (СКХ), з яких кожний четвертий із вперше встановленим діагнозом у звітному році. Від 30 до 50% пацієнтів урологічного стаціонару складають хворі на сечокам'яну хворобу, а до 40% операцій також виконуються з приводу цієї патології та ускладнень цієї хвороби. На тлі сучасних досягнень діагностики та впровадження

новітніх технологій лікування хворих на сечокам'яну хворобу привертає увагу негативний факт – зростання смертності серед хворих з цією патологією, що є достатньо тривожним показником. Наведені дані свідчать, що проблема надання спеціалізованої допомоги хворим на СКХ залишається актуальною і потребує, відповідно, удосконалення та подальшого вивчення [2]. Одному з провідних напрямів досліджень щодо з'ясування ролі чинників інфекційного генезу у процесі каменеутворення присвячено багато наукових публікацій [5, 6, 9, 10, 11, 13-15].

У попередній нашій статті [3] представлено дані відносно ролі уреазопродукуючих мікроорганізмів, що належать до різних таксонів, а саме *P.mirabilis* та *U.urealyticum*, у процесі каменеутворення у нирках. Констатація цього факту потребує більш детальнішого аналізу. Метою цього дослідження було визначення ролі *Ureaplasma urealyticum* в утворенні фосфатів та оксалатів у нирках і факторів, що цьому сприяють. У роботі представлено власну концепцію цього процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для дослідження слугували видалені конкременти та сеча обстежених хворих. У сечі визначали видовий спектр збудників та показники мікробного числа за Родоманом [1]. Для виявлення уреаплазм застосовували метод полімеразної ланцюгової реакції. Усі видалені конкременти підлягали рентгенструктурному аналізу, який проводили на установці ДРОН-1,5 з подальшою розшифровкою дифрактограм за еталонами рентгенівських картотек. Концентрацію сечової кислоти сечі визначали за методом

Мюллера-Зейферта [4], а щавелевої кислоти – за методом Сіворіновського [7]. Для зберігання та обробки результатів використовували програми електронних таблиць Quattro Pro, версія 5.0 (фірма Borland), Microsoft Excel 2000 та програма статистичної обробки фірми Stat Soft – Statistica for Windows, версія 6.0. Частина матеріалу була оброблена з використанням статистичної програми SPSS, версія 7.0 (фірма SPSS Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено спектральний аналіз конкретів, видалених від 79 хворих на СКХ із супутнім запальним процесом. Втім, бактерія була виявлена в 58 обстежених (73,4±5,0%). Одночасно ДНК *U.urealyticum* ампліфіковано у 36 пацієнтів (45,6±5,6%). З них у 27 (34,2±5,3%) в асоціації з бактеріями, найчастіше з *P.mirabilis* – 14 випадків та у 9 хворих (11,4±3,8%) у монокультурі. Враховуючи наявність уреаплазм у монокультурі в обстежених хворих, збільшується й загальний показник інфікованості сечі, який становив 84,8±4,0% (табл. 1).

Таблиця 1

Зіставлення частоти ампліфікації ДНК *U.urealyticum* у монокультурі і в асоціації з ентеробактеріями та складом конкрементів

Видовий спектр збудників	n (абс.)	M ± m %	pH сечі (M±m)	Конкременти n / M ± m %		
				фосфати	оксалати	урати
<i>U. urealyticum</i>	9	25,0±7,2	7,05±0,01*	5 (13,9±5,8)	4 (11,1±5,2)	0
<i>U.urealyticum</i> + <i>P.mirabilis</i>	14	38,9±8,1	7,07±0,05 *	14 (38,9±8,1)	13 (36,1±8,0)	0
<i>U.urealyticum</i> + <i>E.coli</i>	9	25,0±7,2				
<i>U.urealyticum</i> + <i>K.pneumoniae</i>	4	11,1±5,2				
Всього	36	100,0				

Примітка. p>0,05/

Фосфорно-кисла група видалених конкретів була за мінеральним складом представлена струвітами, брушитами та апатитами. Оксалатна група конкретів складалася з ведделлітів, вевеллітів та їх поєдання між собою й

композитів з іншими мінералами. Okremo було проаналізовано результати хімічного складу конкретів за наявності *U.urealyticum* у сечі, отриманий безпосередньо з нирки 14 хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виявлення *U.urealyticum* в сечі, отриманій з нирки та хімічного складу конкретів, видалених у цих хворих під час оперативного лікування

Оксалатні (n / % ± m)		Фосфатні (n / % ± m)		Сечова кислота
ведделліт	вевелліт	струвіт	апатит	
4	28,6±12,5	2	14,3±9,7	5
				35,7±7,7
				3
				21,4±11,7
				0

Як виходить з наведених даних, у 6 хворих з виявленими в нирці уреаплазмами спостерігався щавлевокислий нефролітіаз, 8 пацієнтів мали конкременти, що складалися з фосфатів. Аналізуючи отримані результати, ми звернули увагу на показники pH сечі ($7,05\pm0,01$ та $7,07\pm0,05$) у хворих, що мали уреазопродукуючі уропатогени (табл. 1), в той час як у пацієнтів, у яких сеча була умовно стерильна або виділялися бактерії, що не володіють уреазною активністю, pH була в межах $6,10\pm0,03$ та $6,29\pm0,03$ відповідно. Це визначило необхідність дослідити стан факторів

ризику нефролітіазу, а саме: pH сечі та концентрацію щавлевової кислоти. Визначення показника pH сечі та мінерального складу конкрементів представлено в таблиці 3. Виявлено певні особливості: щавлевокислі конкременти (оксалати) утворюються за pH сечі $6,44\pm0,32$ ($n=17$), гідроксилапатити – $6,87\pm0,05$ ($n=4$), струвіти – $7,27\pm0,03$ ($n=15$). Це об'ективізує умови преципітації та росту ниркових конкрементів вказаного мінерального складу, тому що середній показник pH сечі у хворих за відсутності будь-яких мікроорганізмів становив $6,1\pm0,03$.

Таблиця 3

Показник pH сечі та концентрація щавлевової кислоти при конкрементах різного мінерального складу за наявності уреазопродукуючих бактерій (І група) та контрольної ІІ групи (сеча «умовно» стерильна) ($M\pm m$)

Групи	І група ($n=36$)			ІІ група ($n=12$)
	мінеральний склад	оксалати $n=17$	гідроксилапатити $n=4$	
pH сечі	$6,44\pm0,32$ p1	$6,87\pm0,05$ p2	$7,27\pm0,03$ p3	$6,1\pm0,03$ p4
Концентрація щавлевової кислоти сечі, мг/л	$57,7\pm4,21$ p5	$43,65\pm5,05$ p6	$28,3\pm0,32$ p7	

Примітки: p1,4; p2,4; p3,4; p1,3; p2,3; p5,6; p6,7; p5,7>0,01.

Визначення концентрації щавлевової кислоти сечі в групі І, що презентовано в таблиці 3, показало, що сеча хворих з щавлевокислими конкрементами перенасичена щавлевовою кислотою – $57,7\pm4,21$ мг/л на фоні її нормальної концентрації в сечі при струвітах – $28,3\pm0,32$ мг/л, при гідроксилапатитах цей показник також перевищував норму. Це й пояснює можливість кальцій оксалатного каменеутворення за визначених умов – перенасиченості сечі щавлевовою кислотою при слабокислій її реакції.

Одержані результати дали нам можливість запропонувати таку концепцію ролі уреазопродукуючих мікроорганізмів у процесах ініціації каменеутворення фосфорнокислих та щавлевокислих конкрементів (рис. 1, 2).

Як випливає з рис. 1, за наявності ендогенної уреазної активності, якою володіють *P.mirabilis* та *U.urealyticum* (pH 6,4–6,9), утворюються преципітати кальцієвих та магнієвих солей фос-

форної кислоти. При перенасиченості сечі щавлевовою кислотою кристали саме кальцієвмісних солей фосфорної кислоти (гідроксилапатит та брушит) стають промоторами кристалізації кальцій оксалату ($\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) за рахунок подібності епітаксіального росту кристалів, що й пояснює процес щавлевокислого каменеутворення у хворих на уреаплазмоз (рис. 2). Цей факт дозволяє припустити таку властивість *U.urealyticum*, коли цей мікроорганізм в якості монокультури чи в поєднанні з іншими уропатогенами (*P.mirabilis*) стимулює процеси каменеутворення різного мінерального складу, що залежить від факторів ризику ініціальних реакцій преципітації.

Таким чином, «інфекційні» камені утворюються після каскаду хімічних реакцій, які створюють умови для формування конкрементів різного мінерального складу.

Уреазопродукуючі бактерії – *P. mirabilis* + *U. urealyticum*

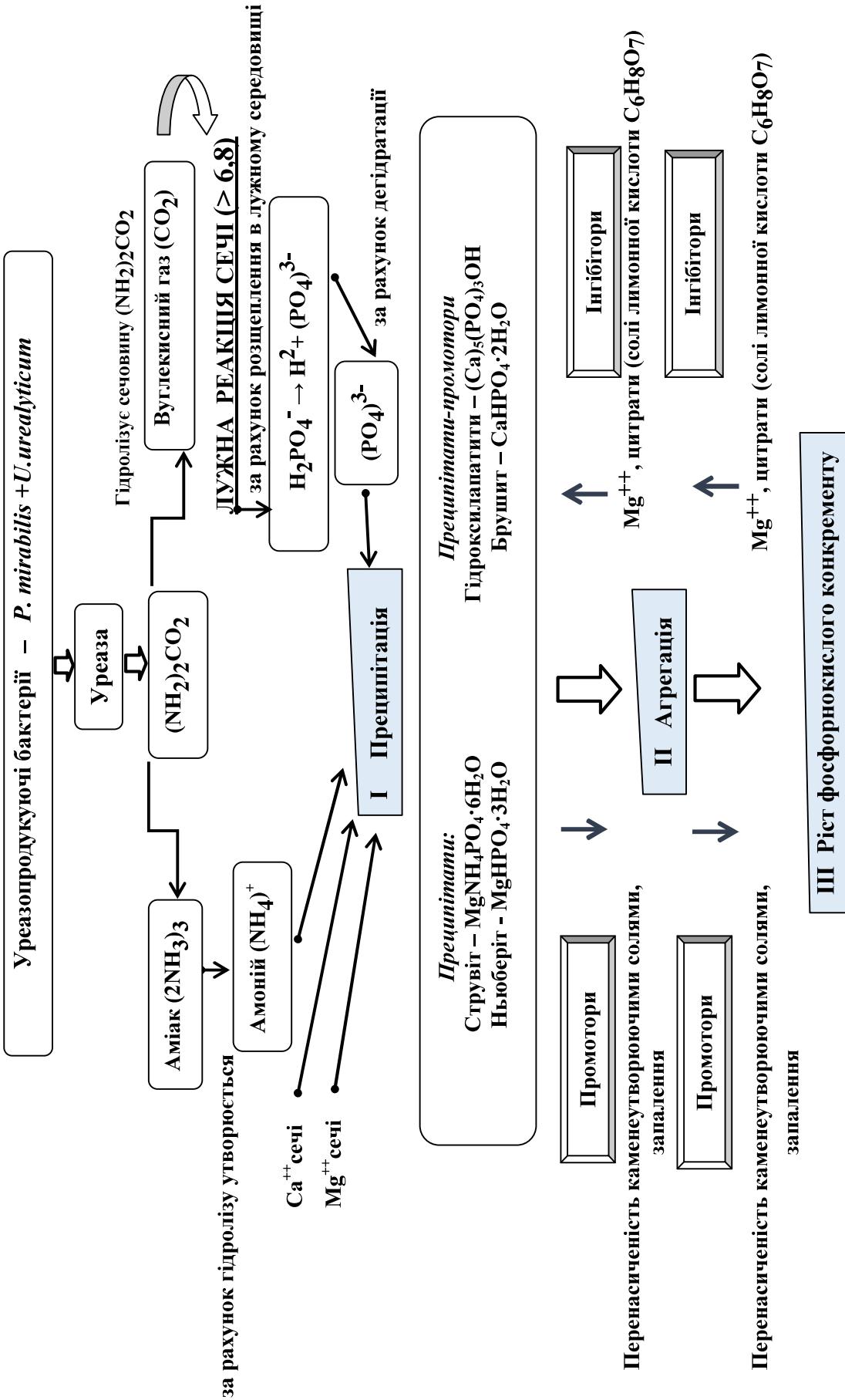


Рис. 1. Схема утворення фосфорнокислих конкриментів за наявності *P.mirabilis* та *U.urealyticum* у сечі хворих

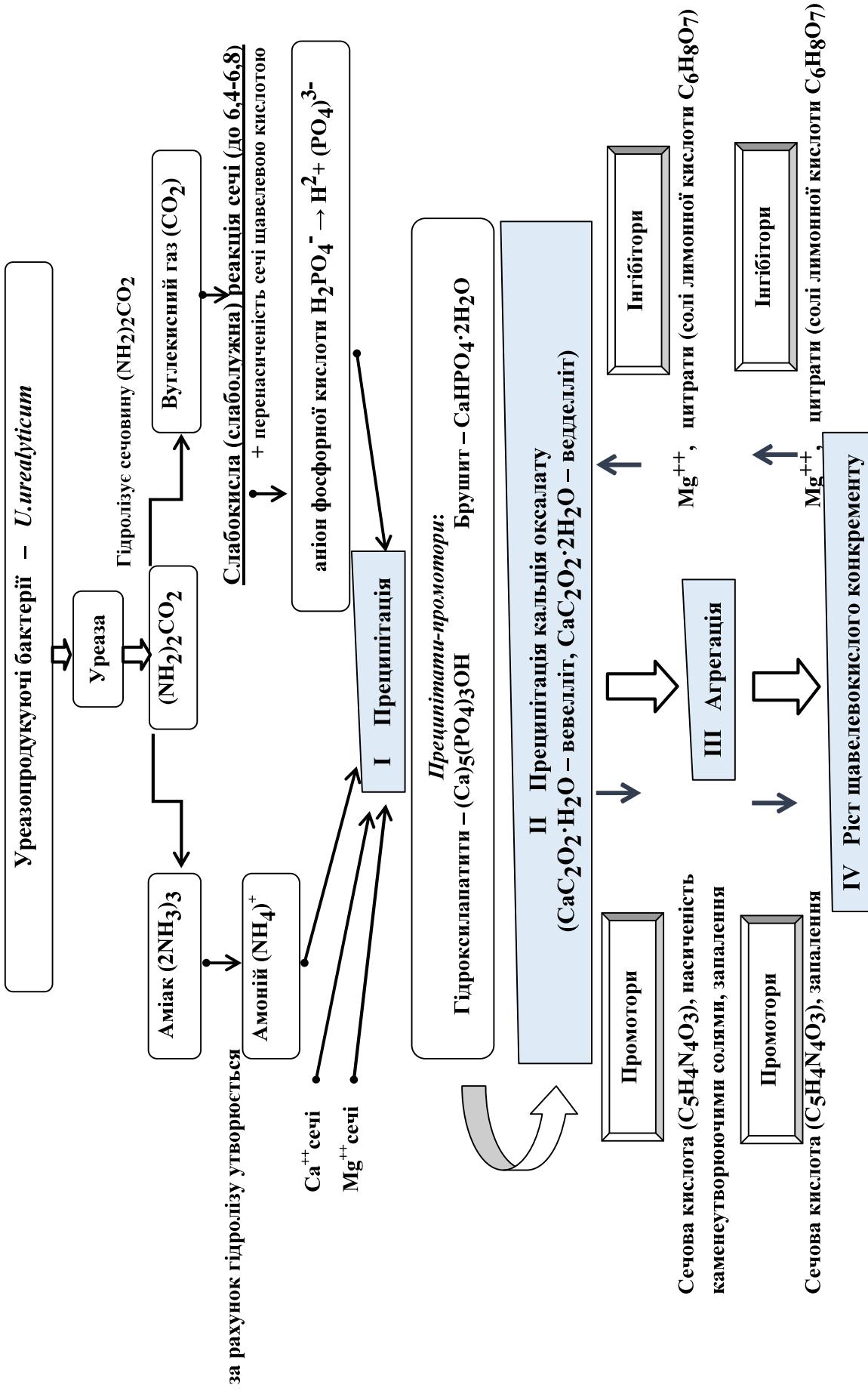


Рис. 2. Схема утворення щавелевокислих конкрементів за наявності *U.urealyticum* у сечі хворих. Власна концепція

ПІДСУМОК

У роботі представлено дані щодо видового спектру збудників у хворих з сечокам'яною хворобою, ускладненою запальним процесом нирок, проведено зіставлення з хімічною структурою видалених конкрементів та факторами, що сприяють утворенню конкрементів різного мінерального складу (рН сечі, концентрація щавелевої кислоти). Вивчені показники об'єктивізують

умови преципітації фосфатів при лужному pH, а оксалатів – при слабокислому, але тільки за умов перенасиченості сечі щавелевою кислотою, коли співвідношення промотори / інгібітори кристалізації зрушено в бік посилення кристалізації та агрегації кальцію оксалату. Отримані результати відкривають шляхи для метафілактики цього процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Базарнова М.А. Клінічна лабораторна діагностика / М.А. Базарнова. – Київ: Вища школа, 1994. – 415 с.
2. Вайнберг З. С. Камни почек / З.С. Вайнберг. – Москва: Медицина, 1971. – 183 с.
3. Визначення залежності процесів каменеутворення в нирках від біологічних властивостей виявлених у сечі умовно-патогенних мікроорганізмів / С.О. Возіанов, Д.В. Коваль, А.В. Руденко, Н.І. Желтовська // Урологія. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 8-14.
4. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили / В.С. Камышников: Справ. пособие. – Минск: Беларусская наука, 1999. – С. 415-422.
5. Люлько О.О. Хімічний склад і структурні особливості коралоподібного нефролітіаза / О.О. Люлько, С.І. Баарник // Урологія. – 2009. – № 2. – С. 5-10.
6. Роль локальних інфекцій в генезі мочекаменної болезні / А.Б. Чухловин, Ю.В. Эмануэль, О.В. Напалкова, С. Б. Ланда // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 11-17.
7. Сивориновский Г.А. К методике количественного определения щавелевой кислоты в моче / Г.А. Сивориновский // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 401-405.
8. Asplin J.R. Nephrolithiasis / J.R. Asplin, M.J. Favus, F. L. Coe // Brenner B.M. ed. Brenner and Rector's
- the kidney (5th ed.) – Philadelphia: Saunders, 1996. – P. 1893-1935.
9. Brown T.R. On the relation between the variety of microorganisms and the composition of stone in Calculous Pyelonephritis / T.R. Brown // JAMA. – 2001. – Vol. 36. – P. 1394-1397.
10. Kramer G. Role of bacteria in the development of kidney stones / G. Kramer, H. C. Klingler, G. E. Steiner // Curr. Opin. Urol. – 2000. – Vol. 10. – P. 35-38.
11. Parmar M. S. Kidney stones / M. S. Parmar // Br. Medical J. – 2004. – Vol. 328. – P. 1420-1424.
12. Pathogenesis of Proteus mirabilis urinary tract infection / C. Coker, C. A. Poore, L. Xin, H. T. Mobley // Microbes Infect. – 2000. – N 2. – P. 1497-1505.
13. Rahman N.U. Infections and urinary stone disease / N.U. Rahman, M.V. Meng, M.L. Stoller // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9. – P. 975-981.
14. Rodman J.S. Struvite stones / J. S. Rodman // Nephron. – 1999. – Vol. 81. – P. 50-59.
15. Torzewska A. Crystallization of urine mineral components may depend on the chemical nature of Proteus endotoxin polysaccharides / A. Torzewska, P. Staczek, A. Rozalski // J. Med. Microbiol. – 2003. – Vol. 52. – P. 471-477.

REFERENCES

1. Bazarnova MA. [Clinical Laboratory Diagnostics]. Kyiv: High School, 1994;415. Ukrainian.
2. Vainberg ZS. [Kidney stones]. Moscow: Medicine, 1971;183. Russian.
3. Vozianov SA, Koval DV, Rudenko AV, Zheltovsky NI. [Defining processes depending kidney stone formation in the biological properties found in urine conditional - pathogenic microorganisms]. Urology. 2016;20(4):8-14. Ukrainian.
4. Kamyshnikov VS. [Clinical Laboratory tests from A to Z and their diagnostic Profiles]. Handbook. Minsk: Belaruss science, 1999;415-22. Russian.
5. Lyulko OO, Barannik SI. [The chemical composition and structural features of staghorn nephrolithiasis]. Urology. 2009;2:5-10. Ukrainian.
6. Chukhlovin AB, Emanuel YuV, Napalkova OV, Landa SB. [The role of local infection in the genesis of urolithiasis]. Nephrology. 2011;15(3):11-7. Russian.
7. Sivorinovsky GA. [To the Methods of quantitative determination of oxalic acid in urine]. Laboratorio delo. 1969;7:401-5. Russian.
8. Asplin JR, Favus MJ, Coe FL. Nephrolithiasis. In: Brenner and Rector's the kidney (5th ed.) Philadelphia: Saunders, 1996;1893-935.
9. Brown TR. On the relation between the variety of microorganisms and the composition of stone in Calculous Pyelonephritis. JAMA. 2001;36:1394-97.
10. Kramer G, Klingler HC, Steiner GE. Role of bacteria in the development of kidney stones. Curr. Opin. Urol. 2000;10:35-8.

11. Parmar MS. Kidney stones. British Medical J. 2004;328:1420-24.
12. Coker C, Poore CA, Xin L, Mobley HT. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* urinary tract infection. Microbes Infect. 2000;2:1497-505.
13. Rahman NU, Meng MV, Stoller ML. Infections and urinary stone disease. Curr. Pharm Des. 2003;9:975-81.
14. Rodman JS. Struvite stones. Nephron. 1999;81:50-9.
15. Torzewska A, Staczek P, Rozalski A. Crystallization of urine mineral components may depend on the chemical nature of *Proteus* endotoxin polysaccharides. J. Med. Microbiol. 2003;52:471-7.

Стаття надійшла до редакції
18.04.2017

УДК 616.381-002-089.84

А.Б. Кутовой^{*},
С.О. Косульников^{},**
Е.Н. Завизион^{*},
Д.А. Степанский^{*}

ЭТАПНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ РАЗЛИТОМ ПЕРИТОНИТЕ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»^{*}
кафедра хирургии № 2
(зав. – д. мед. н., проф. А.Б. Кутовой)
ул. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина
Днепропетровская клиническая областная больница им. И.И. Мечникова^{**}
(гл. врач – проф. С.А. Рыженко)
Соборная площадь, 14, Днепр, 49005, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»^{*}
Department of Surgery N 2
Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
email: dr.zavizion@gmail.com
Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital I.I. Mechnikov^{**}
Soborna sq., 14, Dnipro, 49005, Ukraine

Ключевые слова: разлитой перитонит, релапаротомия «по программе», санация брюшной полости, VAC
Key words: generalized peritonitis, programmed relaparotomy, abdominal cavity sanitations, VAC

Реферат. Етапна ізоляція черевної порожнини при розлитому перитоніті. Кутовий О.Б., Косульников С.О., Завізіон Е.М., Степанський Д.О. У роботі представлено порівняння результатів лікування 43 хворих з розлитим вторинним і третинним перитонітом залежно від способу завершення операції. Пацієнтам I групи ($n=27$) хірургічне втручання закінчували ушиванням тільки шкіри, II ($n=16$) – формували лапаростому з VAC черевної порожнини. Оцінювали рівень мікробної контамінації і стан операційної рани, ступінь вираженості адгезивного процесу в черевній порожнині, прояв поліорганної недостатності у хворих в післяопераційному періоді. Використання лапаростоми в поєднанні з VAC на етапах лікування РП дозволяє досягнути регресу захворювання, вдавшись до меншої кількості планових санацій черевної порожнини. Вже після первого застосування VAC черевної порожнини відзначено більш швидке очищення операційної рани і поява свіжих грануляцій. У II групі при другій санації на 31,9% вища частота фіксації єківота, що розвивається ($p<0,05$), а при третій санації проведення VAC - терапії супроводжувалось помітним зростанням кількості хворих із замороженим єківотом.