

На правах рукописи

ЧЕТВЕРИКОВ

Андрей Валерьевич

**ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ НА МОЧЕВОЕ КАМНЕОБРАЗОВАНИЕ
У БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ**

3.1.13. Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена на кафедре урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Голощанов Евгений Тихонович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Перепанова Тамара Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. отделом инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии «НИИ урологии и интервенционной радиологии» им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Назаров Тоирхон Хакназарович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета _____ при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8. Тел. +7(812)4290331 в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на сайте: <http://1spbgtmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Лазарев Сергей Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мочекаменная болезнь широко распространена в современном мире, её частота, особенно в промышленно развитых странах, достигает 10%, поражая, в основном, трудоспособное население (Константинова О.В. и соавт., 2015; Yasui T. et al., 2012). В странах с высоким промышленным потенциалом из 10 млн. жителей до 400 тыс. страдают мочекаменной болезнью (Morgan M.S. et al., 2016; Sorokin I. et al., 2017). В Российской Федерации мочекаменная болезнь не только широко и повсеместно распространена, но и имеет тенденцию к значительному росту заболеваемости (Аполихин О.И. и соавт., 2014). Следует отметить, что расходы на лечение и обследование больных мочекаменной болезнью и ее осложнений составляют по разным данным до 9% от общего бюджета здравоохранения, а смертность превышает все другие урологические болезни (Каприн А.Д. и соавт., 2015).

Причины литогенеза и сегодня остаются предметом активного изучения исследователями во всех странах мира. Особую значимость при лечении пациентов с мочекаменной болезнью представляет риск высокой частоты рецидивирования и отсутствие научно обоснованной профилактики камнеобразования в почках, что ставит уролителиаз в одну из главнейших проблем современной урологии (Шарафутдинов М.А., 2011; Белозеров Е.С. и соавт., 2019).

Согласно данным исследований одних авторов уролителиаз – результат системных обменных нарушений на фоне гиперкоагуляции со снижением фибринолитических свойств крови и мочи при нарушении оттока из почек с развитием деструктивных и воспалительных изменений, приводящих к почечной недостаточности (Голощатов Е.Т., 2016). Результаты, полученные другими исследователями, свидетельствуют о бактериальном происхождении мочевых конкрементов (Сулейманов С.И. и соавт., 2010; Эгамбердиев Д.К., 2013; Хамидуллин К.Р. и соавт., 2017; Schwaderer A.L. et al., 2017). Получены сведения, выделяющие среди причин литогенеза нарушение выработки и активности белка Тамма-Хорсфалла, который влияет на кристаллизацию оксалатов (M. Carvalho et al., 2002). БТХ с нормальной структурой ингибирует рост кристаллов оксалатов, а десалированный, наоборот – ускоряет их образование (Чухловин А.Б. и соавт., 2011). Доказаны уропротективные и антимикробные свойства белка Тамма-Хорсфалла в отношении патогенов, вызывающих воспалительную реакцию (Борисов В.В. и соавт., 2013), другими учеными отмечено ингибирование вирусов филаментами БТХ (Weichhart T. Et al., 2005).

Существуют доказательства литогенеза, основанные на инфекционном влиянии на рН мочи, её ощелачивая за счет уреазы с образованием аморфных фосфатов, ускоряющих рост

мочевых камней (Перепанова Т.С. и соавт., 2013). В последнее десятилетие появились данные об участии в формировании мочевых камней нанобактерий, как самостоятельной этиологической причины камнеобразования в мочевых путях (Россоловский А.Н. и соавт., 2014; Lieske J.C., 2008).

Противоречивость существующих мнений о патогенезе уролитиаза и, особенно микробного присутствия в мочевом тракте, влияющего на литогенез, позволяют считать целесообразным, на новом микробиологическом уровне проанализировать микробиоту мочи и мочевых конкрементов с целью оптимизации лечебно-диагностического процесса у этой категории урологических пациентов. За последние 20 лет достигнуты значительные успехи при оказании помощи больным с мочекаменной болезнью. Предложены и широко внедрены в клиническую практику высокоэффективные, малоинвазивные методы разрушения и удаления мочевых камней, среди которых, в основном, различные виды литотрипсии (Ахметов Д.Э., 2011; Сергейко И.В. и соавт., 2014; Глыбочко П.В. и соавт., 2017). Вместе с этим, по-прежнему остается много нерешенных проблем в вопросах диагностики доклинических проявлений уролитиаза, его метафилактики и патогенетической профилактики.

Ранняя диагностика доклинической стадии, выбор оптимальной схемы и сроков предиктивного, персонифицированного лечения и метафилактики – это компоненты, которые позволят улучшить качество жизни больных уролитиазом и снизить уровень рецидивов болезни. Именно это определяет актуальность проблемы, научную, практическую и экономическую значимость исследования.

Степень разработанности темы исследования

Анализ источников литературы свидетельствует о том, что недостаточно внимания отводится изучению и анализу инфекционного фактора в мочевом литогенезе. Патогенез мочекаменной болезни непосредственно связан с качественными и количественными показателями микробиоты мочи. Опыт лечения и наблюдения за пациентами с мочекаменной болезнью даёт основания утверждать, что механизмы формирования конкрементов сегодня изучены не в полной мере, а пути их эффективного предиктивного лечения и мер метафилактики нуждаются в дальнейшем анализе.

Требуется продолжить проведение исследований по поиску и внедрению в практическое здравоохранение доклинических биомаркеров заболевания, которые можно было бы использовать в ранних доклинических стадиях МКБ и контроле проводимого лечения.

Исходя из этого, детальное изучение микробиоты мочи, ее влияние на стабилизаторы коллоидных свойств мочи являются актуальными и своевременными.

Цель исследования

Изучить влияние микробиоты мочи на стабильность коллоидной системы у больных уролитиазом для выбора оптимального способа профилактики и метафилактики мочевого камнеобразования.

Задачи исследования

1. Изучить с помощью метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии частоту присутствия и микробный пейзаж в мочевых путях и конкрементах у больных уролитиазом.
2. Оценить микробный спектр в моче и мочевых камнях при различных формах уролитиаза.
3. Изучить влияние микробиоты и ее плотности у пациентов при рецидивирующем и первичном уролитиазе.
4. Определить влияние микробного воздействия на состояние стабилизатора коллоидной системы мочи – уромодулина (белок Тамма-Хорсфалла) при различных формах уролитиаза.
5. Оценить возможность интегральной оценки мочевой микробиоты и стабилизаторов коллоидных свойств мочи с целью стратификации пациентов с мочекаменной болезнью.

Научная новизна исследования

Определен спектр микробиоты мочи больных уролитиазом и мочевых камней, которая по своим количественным характеристикам имеет существенное отличие от характеристики микробиоты мочи здоровых лиц и представлена аэробными, анаэробными бактериями, вирусами и грибами.

По данным газовой хроматографии-масс-спектрометрии у всех пациентов с мочекаменной болезнью в моче выявлена микробиота, представленная клостридиями (*C. perfringens*, *C. ramosum*, *C. tetani*), стрептококками (*Streptococcus ruminococcus u mutans*), микроскопическими грибами (*Aspergillus spp.*, *Nocardia asteroides*), вирусы (*Herpes simplex*, *Human gammaherpesvirus 4*), *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*. Определено, что представителей семейства *Eubacterium* и *Human gammaherpesvirus 4*, представленных в пробах мочи пациентов с уролитиазом, что не выявлено в микробном сообществе мочи у лиц контрольной группы.

Доказано, что у больных с рецидивным уролитиазом, общая микробная нагрузка мочи и конкрементов в значительной мере превышает эти показатели у пациентов с впервые выявленными проявлениями мочекаменной болезни, что имеет важное значение для прогнозирования возможных рецидивов болезни.

Установлена взаимосвязь уровня общей микробной нагрузки мочи у больных уролитиазом, особенно при рецидивирующих его формах, и изменениями структуры основного стабилизатора коллоидной системы мочи – белка Тамма-Хорсфалла, проявляющимися образованием мегамолекулярных комплексов, которые провоцируют и ускоряют образование мочевых кристаллов.

Найден интегральный лабораторный показатель – индекс риска камнеобразования, включающий в себя отношение абсолютных величин уровня общей микробной нагрузки и размера комплексов белка Тамма-Хорсфалла, которые непосредственно влияют на процессы формирования мочевых камней. На основании полученного индекса можно стратифицировать пациентов по риску развития заболевания или рецидива камнеобразования, а также оценить эффективность и персонализировать комплекс мер метафилактики и профилактики уролитиаза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определен спектр микробиоты мочевых камней и мочи у пациентов с уролитиазом, проведен их сравнительный анализ. Получены данные по этиологической структуре инфекционно-воспалительных осложнений в мочевыводящих путях, уточняющие патогенетическую значимость инфекционного фактора в генезе и клинических проявлениях мочекаменной болезни.

Знание микробного спектра, присутствующего в мочевом тракте у больных уролитиазом, а также его влияние на состояние коллоидных свойств мочи обеспечит персонализированный подход к терапии, метафилактике и профилактике заболевания.

Определены размеры комплексов белка Тамма-Хорсфалла у пациентов с различными формами уролитиаза и определена взаимосвязь размеров комплексов с количественными показателями микробиоты мочи.

Определен интегральный показатель оценки риска камнеобразования, который может являться прогностическим маркером для пациентов с риском развития мочекаменной болезни или ее рецидива, независимо от давности и сроков заболевания, может использоваться для оценки как первичного, так и раннего или отдаленного риска рецидива заболевания. Использование доклинических биомаркеров (белок Тамма-Хорсфалла, индекс риска камнеобразования) мочекаменной болезни в рутинной практике дает возможность

оценивать эффективность проводимой терапии, а также применять полученные данные в прогнозировании рецидивов формирования мочевого камней с возможностью их коррекции особенно в тех случаях, когда эффект от этой терапии остается спорным.

Приведены аргументы в пользу патогенетического влияния дисбаланса микробиоты мочи на процессы кристаллогенеза за счет нарушения коллоидных свойств мочи при мочекаменной болезни.

Материалы диссертации внедрены и используются в лечебной работе урологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 15».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Газовая хроматография-масс-спектрометрия определяет микробные маркеры в моче и мочевых конкрементах у всех больных уролитиазом, независимо от химического состава камней.
2. Микробиота мочи имеет полимикробный спектр, что осложняет течение уролитиаза у всех пациентов с мочекаменной болезнью.
3. При рецидивном уролитиазе плотность микробиоты значительно превышает показатели микробного пейзажа по сравнению с впервые выявленными формами мочекаменной болезни.
4. Инфекционный фактор и его плотность оказывают влияние на структуру белка Тамма-Хорсфалла, что нарушает стабильность коллоидных свойств мочи и увеличивает риск мочевого камнеобразования.
5. Индекс риска камнеобразования является предиктивным лабораторным критерием, позволяющий стратифицировать пациентов и дать интегральную оценку литогенного потенциала мочи с возможностью персонификации мер метафилактики и профилактики уролитиаза.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки включенных в исследование пациентов, строгому следованию критериям включения и исключения пациентов, использованием соответствующих методов сбора и обработки первичных данных, и методов статистической обработки информации с помощью пакета программ Microsoft Office 10.0.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведено комплексное обследование 273 больных мочекаменной болезнью с ведением медицинской документации, выполнен аналитический обзор современной

отечественной и зарубежной литературы, осуществлено планирование диссертационного исследования, обобщение полученных фактических данных, математически-статистический анализ результатов исследования с компьютерной обработкой данных, формулировка выводов и практических рекомендаций. Автором лично написаны текст диссертации и автореферат, подготовлены публикации по результатам проведенного исследования. Лабораторные исследования непосредственно автором не проводились.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования доложены на: Юбилейной научно-практической конференции Ульяновского государственного университета (Ульяновск, 2016); 3-ей научно-практической конференции урологов Северо-Западного ФО с международным участием (Санкт-Петербург, 2017); 4-ой научно-практической конференции «Мочекаменная болезнь: междисциплинарный подход» (Москва, 2017); Заседании Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова (Санкт-Петербург, 2018); Межкафедральном заседании ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2018); 4-ой научно-практической конференции урологов Северо-Западного Федерального округа с международным участием (Санкт-Петербург, 2018); XVIII-м конгрессе российского общества урологов и Российско-Китайском форуме по урологии, (Екатеринбург, 2018); 5-ой научно-практической конференции урологов Северо-Западного ФО с международным участием (Санкт-Петербург, 2019); XIX-м конгрессе российского общества урологов (Ростов-на-Дону, 2019); Межкафедральное заседание кафедры урологии с курсом урологии с клиникой и проблемной комиссии «Инвазивные технологии» с секциями хирургии и онкохирургии, травматологии и ортопедии и трансплантологии» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, 2021).

Работа прошла экспертную комиссию и рекомендована к защите на заседании Ученого совета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Материалы диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.13. Урология и андрология (14.01.23 – урология «Разработка новых и усовершенствование существующих методов профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний», «Исследование по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических заболеваний», «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний»).

Диссертация выполнена согласно плана НИР ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ. В материалах содержится полный объем информации, касающейся темы диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации содержит 136 страниц печатного текста, включающих введение, пять глав, выводы, практические рекомендации и список литературы, в котором приведены 225 источников, в том числе 157 на русском языке и 68 – на иностранных языках. Материал диссертации иллюстрирован 22 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования. Работа выполнена на базе кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» и СПб ГБУЗ «Городская больница № 15» в 2013-2021 гг. Проведено клинико-лабораторное обследование 273 пациентов, страдающих мочекаменной болезнью. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц из числа доноров крови, по половому и возрастному уровню идентичны обследованным пациентам с МКБ.

Критерием включения больных в исследование были:

- наличие мочекаменной болезни;
- возраст старше 18 лет.

Критериями исключения были:

- аномалии почек и мочевых путей;
- подтвержденный гиперпаратиреоз;
- хроническая задержка мочи (ООМ>50 м+л);
- наличие мочевых дренажей;
- прием противомикробных препаратов в период 2 недель, предшествующих обращению;
- неспособность соблюдать инструкции лечащего врача, связанные с физическим или психоэмоциональным состоянием.

Среди пациентов, включенных в исследование, отмечено преобладание мужчин – 167 (61,2%), над женщинами 106 (38,8%). Возраст обследованных основной группы колебался от 19 до 83 лет и в среднем составил $46,5 \pm 15,6$ лет, в контрольной группе от 26 до 59 лет и в среднем составил $42,3 \pm 9,4$ года ($p \leq 0,13$). Большая часть пациентов 196 (71,8%) обратились за помощью в экстренном порядке, 77 (28,2%) в плановом.

У обследованных пациентов имели место различные клинические формы уролитиаза: первичный тип уролитиаза определен у 111 (40,7%) больных – в 39 (14,3%) случаях конкременты локализовались в почке, в 72 (26,4%) в мочеточнике. Рецидивный тип камнеобразования выявлен у 162 (59,3%) наблюдаемых – 99 (36,3%) больных имели односторонний процесс – в 30 (11%) случаях конкременты локализовались в почке, при этом у 6 (2,2%) пациентов определен коралловидный камень, 69 (25,3%) в мочеточнике, у 63 (23%) процесс был билатеральным. Следует отметить, что из пациентов, включенных в исследование у 162 (59,3%) определен рецидивный тип течения заболевания, что свидетельствует о низкой эффективности проводимых мер метафилактики мочевого камнеобразования.

Данными для исследования послужили результаты химического состава и бактериологического анализа 292 мочевого камня, удаленных оперативно или отошедших самостоятельно у 273 пациентов, а также результаты бактериологического исследования мочи этих пациентов.

Пациенты с мочекаменной болезнью, госпитализированные в урологический стационар, подвергались комплексному обследованию, включающему: сбор данных анамнеза, клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический посев мочи, ультразвуковое исследование почек, рентгенологические методы обследования. Из специальных методов обследования были применены – бактериологическое исследование мочи и мочевого камня (газовая хроматография – масс – спектрометрия), электронно-эмиссионная микроскопия конкрементов на предмет выявления наночастиц, исследование мочи методом динамического светорассеивания (ДСР) для определения размеров комплексов белка Тамма-Хорсфалла (БТХ).

Как следует из таблицы 1, у пациентов с уролитиазом имелись серьезные сопутствующие заболевания, утяжеляющие течение мочекаменной болезни. Наиболее часто определялись такие состояния как избыточная масса тела, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, которые выявлены практически у каждого третьего пациента.

Из 4 наиболее часто встречающихся нозологических форм, 3 (ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь) – компоненты метаболического синдрома, таким образом

этих пациентов можно рассматривать как группу риска развития мочекаменной болезни. При этом следует отметить, что патологические состояния сердечно-сосудистой системы определялись чаще у лиц пожилого возраста, а ожирение и язвенная болезнь желудка у пациентов молодого и среднего возраста. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев пациенты имели не одно сопутствующее заболевание, а имелась коморбидность, которая в основном у пожилых людей сочетала все представленные состояния.

Таблица 1 – Сопутствующие заболевания у больных МКБ, включенных в исследование (n=273)

Сопутствующие заболевания	Абс. число	В том числе	
		мужчины	женщины
Ожирение	94	37 (39,4%)	57 (60,6%)
Язвенная болезнь желудка	91	57 (62,6%)	34 (37,4%)
Сахарный диабет	86	38 (44,2%)	48 (55,8%)
Гипертоническая болезнь	81	44 (54,3%)	37 (45,7%)
Ишемическая болезнь сердца	74	41 (55,4%)	33 (44,6%)
Желчнокаменная болезнь	21	8 (38,1%)	13 (61,9%)
Хронический бронхит	13	8 (61,5%)	5 (38,5%)

Для классификации химического состава полученных камней использован метод рентгенофазного анализа (РФА), который позволяет точно определить тип уролитиаза. Включенные в данное исследование больные имели различные типы минеральной структуры мочевых камней – оксалатный уролитиаз определен у 71,9% обследованных, струвитный выявлен у 9,2% пациентов, фосфатный и уратный типы выявлены у 6,9% больных, смешанный определен у 3%, а цистиновый у 2,1% обследуемых.

Метод масс-спектрометрии микробных маркеров в нашей стране используется с 1991 года для количественного анализа родового или видового состава микробиоты (Осипов Г.А., 2010). Его результатом является определение концентрации микробных маркеров и последующая реконструкция состава микробного сообщества.

Для определения размеров комплекса белка Гамма-Хорсфалла использовали метод динамического светорассеивания, который позволяет получать гистограммы распределения

частиц по размерам в сложных биологических системах без предварительной подготовки биопробы, что позволяет сохранить нативные свойства материала.

При применении описательной статистики в тексте и в таблицах использовали следующие условные обозначения: n – объем выборки, M – средняя арифметическая, m – ошибка репрезентативности (средняя ошибка для средних или относительных величин), SD – стандартное отклонение. Показатели представлены как $M \pm SD$ и $M \pm m$. Для поиска различий между группами для качественных данных использовался критерий хи-квадрат, для количественных – Манна-Уитни. При сравнении коррелятивных взаимоотношений применяли критерий Спирмена. Во всех случаях применения критериев в качестве порогового уровня значимости (p) принимался равным 0,05.

Набор и корректировка текста, графические изображения выполнены с помощью программ Microsoft Word 10.0 и Microsoft Excel 10.0 в операционной оболочке Windows 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показало проведенное клинико-лабораторное обследование пациентов, включая традиционное бактериологическое, среди инфекционно-воспалительных заболеваний у больных уролитиазом первое место по частоте занимает пиелонефрит. Среди обследованных нами пациентов с уролитиазом (УЛ) по данным анамнеза болезни и клинической картины инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей были выявлены у 145 (53,1%) больных, при использовании бактериологического посева выявляемость составила 226 (82,8%) случаев, при обследовании методом ГхМс у всех пациентов обнаружена инфекция мочевых путей.

Применив стандартный бактериологический посев мочи у пациентов с калькулезным пиелонефритом наиболее часто выделяются *E. coli* (25,7%), *Proteus sp.* (20,8%), *Entero-* и *Staphylococcus* (12,4% и 10,6%), реже встречались *Klebsiella* и *Enterobacter sp.* (7,5% и 6,2% соответственно). Традиционные методы диагностики микробной инфекции имеют определенный спектр ограничений и недостатков, ведущими из которых следует выделить невозможность судить об инфицировании организма некультивируемыми возбудителями из группы анаэробов, вирусов и грибов.

Проведены исследования по изучению микробного сообщества мочевого тракта методом ГхМс у больных уролитиазом ($n=273$) и микробиоты мочи здоровых людей ($n=35$).

Определено, что микробиота мочи у всех больных с МКБ представлена различными видами микроорганизмов – анаэробными и аэробными бактериями, вирусами, грибами. Среди представителей микромира мочевых путей у пациентов с уролитиазом преобладают анаэробные бактерии (рода *Clostridium*, *Streptococcus mutans*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*),

наполняющие биотоп на $46,3 \pm 6,1\%$, аэробные бактерии (*Streptococcus*, *Rhodococcus*, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Klebsiella*, лакто- и бифидобактерии), представляющие на $41,2 \pm 5,3\%$, значительно меньше грибы (*Candida* и *Aspergillus*) $8,9 \pm 1,1\%$ и вирусы (Эпштейна-Барр и *Herpes simplex*) $3,5 \pm 0,8\%$.

Проведены исследования по изучению микробного сообщества мочи больных уролитиазом методом ГхМс, в качестве условной нормы взяты показатели мочи здоровых людей. В таблице 2 приведены наиболее часто встречающиеся представители микробиоты мочи больных уролитиазом по данным ГхМс, имеющие отклонение по количественным показателям от нормы.

Таблица 2 – Наиболее часто встречающиеся представители микробиоты мочи у больных уролитиазом, имеющие отклонение по количественным показателям от нормы (ГхМс)

Представитель микробной ассоциации	Абсолютное число «+» проб	Частота встречаемости
<i>Clostridium (perfringens, ramosum, tetani)</i>	213	78,0 %
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	186	68,1 %
<i>Streptococcus mutans</i>	172	63,0 %
Вирус Эпштейна-Барр	163	59,7 %
<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол, ситостерол)	132	48,4 %
<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	128	46,9 %
<i>Candida</i>	127	46,5 %
<i>Bifidobacterium</i>	119	43,6 %
<i>Aspergillus spp.</i>	115	42,1 %
<i>Nocardia asteroides</i>	113	41,4 %
Вирус простого герпеса	107	39,2 %
<i>Lactobacillus</i>	104	38,1 %
<i>Rhodococcus</i>	103	37,7 %
<i>Helicobacter pylori</i>	101	37,0 %
<i>Enterococcus</i>	98	35,9 %.
<i>Eubacterium</i> (группы А)	93	34,1 %
<i>Actinomyces viscosus</i>	87	31,9 %

В моче больных уролитиазом по данным ГхМс наиболее часто и достаточно в высоких титрах выявляются *Clostridium (perfringens, ramosum, tetani)*, *Str./Ruminococcus*, *Str. Mutans*, *Aspergillus spp.*, *Nocardia asteroides*, Вирус простого герпеса, Вирус Эпштейна-Барр, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Eubacterium lentum* (гр. А). А таких представителей как *Eubacterium/Cl. Coccoides* и вирус Эпштейна-Барр, представленных в большинстве проб мочи пациентов с уролитиазом, не выявлено в микробном сообществе мочи здоровых людей. При этом следует отметить, что уропатогены (*E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) у больных уролитиазом выделены менее чем в 30% выполненных проб.

Тип метаболических нарушений и химический состав мочевых камней является важным критерием в подходах диагностики и лечения больных уролитиазом. Нами изучен химический состав полученных конкрементов методом РФА.

При анализе полученных данных у 273 пациентов было отмечено преобладание оксалатного уролитиаза, который имел место у 196 (71,9%) человек, струвитный уролитиаз отмечен у 25 (9,2%) пациентов, фосфатный и уратный тип камней – у 38 (по 6,9% соответственно), смешанные в 3% случаев, цистиновый уролитиаз определен у 2,1%. Следует отметить, что на долю кальцийсодержащих камней приходится 82% случаев.

В соответствии с поставленными в исследовании задачами следующим этапом мы определили микробиоту мочевых камней методом ГхМс.

Отличительной особенностью струвитных мочевых камней по данным ГхМс можно выделить крайне высокими показателями микробного титра за счет доминирования транзиторных (*Enterococcus*, *Eubacterium lentum* группы А) и факультативных микроорганизмы (вирусы, грибы). Отмечается повышение уровня *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, при этом уровень титра лактопродуцентов в струвитных камнях превышает выделенный титр в структуре мочевых камней другого минерального состава.

В структуре микробиоты оксалатных мочевых камней отличается высокими показателями резидентных представителей биотопа. В структуре доминируют представители рода *Clostridium (perfringens, tetani, ramosum)*, *Helicobacter pylori*, *Rhodococcus*, *Streptococcus*, *Nocardia asteroides*. В высоких титрах определяются представители грибов рода *Candida*, *Aspergillus spp.*, вируса Эпштейна-Барр.

Микробиота уратных мочевых камней в большей степени представлена резидентными микроорганизмами, преимущественно доминируют представители рода *Clostridium (perfringens, tetani, ramosum)*, *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus*, представители *Eubacterium*. Определяются высокий титр *Micromycetes spp.*, вирусов Эпштейна-Барр и простого герпеса.

Инфраструктура микробиоты конкрементов, независимо от их химической структуры, представлена резидентными (стрепто- и стафилококки, клостридии) и транзиторными микроорганизмами (вирусы, бифидобактерии, грибы). Следует отметить, что в мочевых камнях не обнаружены облигатные патогены *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia*, *Pseudomonas aeruginosa*, цитомегаловирусы, а такой представитель как *E. Coli* выявлена нами лишь у 76 (27,8%) пациентов уролитиазом.

По результатам проведенных исследований определено, что микробный пейзаж мочи и камней пациентов с уролитиазом идентичны, но отмечаются существенные отличия по количественным характеристикам. Количественная характеристика микробиоты различается по некоторым представителям микробного сообщества в 20-40 раз.

Статистическая обработка полученных данных не позволила определить спектр специфических возбудителей характерный для определенного химического типа мочевых конкрементов. Персонифицировать контагий в процессах литогенеза довольно проблематично, в связи с тем, что некоторые микроорганизмы могут пассивно интегрироваться в структуру мочевого камня в процессе его формирования.

Мы изучили электронно-микроскопическую структуру 107 мочевых камней для определения роли наночастиц в литогенезе. Изучению подверглись 41 (38,3%) оксалатных камня, 25 (23,3%) – струвитных, 22 (20,6%) – фосфатных, 19 (17,7%) – уратных. Как показали исследования, наночастицы выявлены нами во всех мочевых камнях. Основываясь на полученные результаты, можно констатировать, что наночастицы можно рассматривать как компонент мочевых кристаллов, которые в сочетании с микробиотой мочи, способны организовывать структуры, формирующие мочевые камни и обеспечивающие их «фундамент».

При оценке микробиоты одним из важных показателей является уровень общей микробной нагрузки (ОМН), который может быть определен методом ГхМс и количественно отображает «плотность» микробных сообществ в исследуемом материале.

Уровень ОМН значительно варьирует у больных с различным химическим типом уролитиаза. Если у лиц контрольной группы показатель ОМН находится в диапазоне $2362 \pm 112 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$), у больных оксалатным УЛ составляет $49593 \pm 14422 \times 10^5$ кл/г ($p > 0,05$), струвитным УЛ $61822 \pm 4034 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$), фосфатным УЛ $56391 \pm 8794 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$), уратным УЛ $44712 \pm 18293 \times 10^5$ кл/г ($p > 0,05$), смешанным УЛ $53390 \pm 12114 \times 10^5$ кл/г ($p > 0,05$), цистиновым $18229 \pm 6012 \times 10^5$ кл/г ($p > 0,05$). Показатель уровня ОМН в значительной степени варьирует в группах с оксалатным, уратным и смешанным уролитиазом – это указывает на неоднородность данного показателя, что должно расцениваться, как критерий для оценки дополнительных факторов, влияющих на ОМН в этих группах. Проанализировав

полученные результаты и анамнез заболевания, включенных в исследование пациентов определено, что в группе больных со струвитным и фосфатным типом камнеобразования все больные имели анамнез по мочекаменной болезни и рецидивный тип течения уролитиаза, когда в группах с оксалатным, уратным и смешанным уролитиазом входили пациенты с первичным и рецидивирующим характером течения заболевания. Это определило необходимость пересмотра критериев формирования групп исследуемых пациентов.

Все обследованные пациенты с уролитиазом были разделены по вариантам течения заболевания – в первую группу мы включили пациентов с впервые выявленным –первичным уролитиазом 111 (40,7%) человек, во вторую группу пациентов с рецидивирующим уролитиазом 162 (59,3%).

По данным ГхМс определено, что у здоровых людей в контрольной группе общая микробная нагрузка мочи находится в диапазоне $2362 \pm 112 \times 10^5$ кл/г, у пациентов с первичным уролитиазом составляет $21412 \pm 1801 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$) а у больных с рецидивным типом формирования камней определяется крайне высокий уровень обсемененности мочевого тракта и ОМН в моче составляет $62715 \pm 3054 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$).

Проведенные исследования позволили выделить наиболее часто встречающихся представителей микробиоты мочи у больных с различными формами клинического течения уролитиаза, сведения о которых представлены в таблице 3.

Качественная структура микробиоты мочи больных уролитиазом имеет схожий спектр у больных с первичным и рецидивным уролитиазом, при этом существенно отличается в количественном выражении от показателей микробиоты мочи здоровых людей. Микробный титр большинства представителей биотопа мочевых путей достигает максимальных значений у пациентов с рецидивным уролитиазом и превышает уровень микробной нагрузки в 2-3 раза в сравнении с группой больных с первичным уролитиазом.

Проведенное изучение характера сдвигов в структуре микробиоты мочи больных с первичным уролитиазом и пациентов с рецидивом мочекаменной болезни выявило ряд отличий. Так, при рецидивирующем течении мочекаменной болезни в структуре микробиоты мочи из 26 представителей резидентных бактерий, представленной в основном анаэробами, показатели 15 (57,6%) представителей были повышены, а при первичном уролитиазе – у 11(42,4%) микроорганизмов. Однако, определяется отсутствие в моче больных МКБ таких микроорганизмов как *Propionibacterium jensenii*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium propionicum*, *Fusobacterium/Haemophilus* при наличии их в моче здоровых людей.

При изучении спектра транзиторных бактерий микробиоты мочи больных МКБ определяется накопление *Eubacterium lentum* (группы А), *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, грибов преимущественно *Candida* и *Aspergillus*, вирусов Эпштейна-Барр и простого герпеса.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика микробиоты мочи у больных мочекаменной болезнью и группы контроля [ГхМс, $\times 10^5$ кл/г]

Возбудитель		Первичный (n=111)	Рецидивный (n=162)	Контроль (n=35)
Резидентные	<i>Eubacterium/Cl.coccoides</i>	370±32	518±19	0
	<i>Clostridium ramosum</i>	337±44	837±54	97±7
	<i>Streptococcus/ Ruminococcus</i>	250±21	612±23	39±12
	<i>Staphylococcus</i>	162±19	310±18	60±13
	<i>Nocardia asteroides</i>	161±24	848±49	44±15
	<i>Streptococcus mutans</i>	127±7	241±9	105±6
	<i>Clostridium tetani</i>	124±16	121±5	31±19
	<i>Clostridium perfringens</i>	19±2	35±7	12±1
Транзиторные	<i>Lactobacillus</i>	534±71	941±66	82±13
	<i>Bifidobacterium</i>	190±23	633±47	58±14
	<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	160±32	255±48	0
	<i>Aspergillus spp.</i>	278±16	302±17	62±5
	<i>Candida</i>	171±14	522±61	42±7
	<i>Herpes simplex</i>	191±15	333±28	143±6
	Вирус Эпштейна-Барр	166±27	310±36	0

В пробах пациентов с уролитиазом не были выявлены патогенные микроорганизмы *Neisseria spp.*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycobacterium spp.*, цитомегаловирусы.

Выявленные изменения позволяют говорить о наличии дисбиоза биотопа мочевых путей у больных мочекаменной болезнью с развитием синдрома интенсивного роста бактерий в основном за счет факультативных анаэробных микроорганизмов и компенсаторных изменений за счет размножения лактопродуцентов.

Изучена особенность состояния белка Тамма-Хорсфалла у пациентов основной группы и лиц контрольной группы. В ходе оценки результатов обследования получены данные, что из 35 пациентов контрольной группы у 15 (42,8%) определялись частицы с $R_h=108,9\pm 0,29$ нм, у 11 (31,4%) пациентов – частицы с $R_h=54,6\pm 5,83$ нм, а у 9 (25,8%) пациентов той же группы – частицы с $R_h=251,6\pm 17,09$ нм, при этом среднее значение длины частиц составило $111,4\pm 4,8$ нм. В группе больных уролитиазом (n=273) средние показатели длины молекулярных комплексов БТХ составили $971,3\pm 40,8$ нм.

У пациентов с первичным уролитиазом (n=111) размер молекулы БТХ составил $172,8 \pm 6,2$ нм ($p < 0,001$), при этом уровень ОМН составлял $21412 \pm 1801 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$), а у больных с рецидивным типом камнеобразования (n=162) БТХ достигает уровня $1518,4 \pm 12,3$ нм ($p < 0,001$), уровень ОМН при этом – $62715 \pm 3054 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$), что в 2,5 раза превышает показатели пациентов с впервые выявленным уролитиазом (таблица 4).

Сочетание высоких показателей ОМН и, на этом фоне, значительного увеличения молекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла, даёт основание считать, что микробные факторы оказывают влияние на стабильность структуры уромодулина и нарушают коллоидное равновесие мочи, приводящее к формированию мочевых кристаллов. При нарастании ионной силы раствора (мочи) происходит десалирование поверхности уромодулина, в связи с чем происходит их агглютинация с формированием мегамолекулярных комплексов (размером больше 1000 нм) белка Тамма-Хорсфалла. Регистрация формирования мегамолекулярных комплексов уромодулина в моче, при увеличении ионной силы раствора, в сочетании с другими методиками, позволяет оценивать возможность диагностики состояний, предшествующих мочевого камнеобразованию.

Таблица 4 – Показатели уровня ОМН и размеров молекулярных комплексов БТХ мочи в исследуемых группах

Тип уролитиаза	Число наблюдений	Уровень ОМН мочи ($\times 10^5$ кл/г)	Размер комплексов БТХ (нм)
Группа контроля	35	2362 ± 112	$111,4 \pm 4,8$
Первичный УЛ	111	21412 ± 1801	$172,8 \pm 6,2$
Рецидивный УЛ	162	62715 ± 3054	$1518,4 \pm 12,3$

Следовательно, помимо нозологических форм, таких как аномалии развития МВП, генетические факторы, болезни ассоциированные с камнеобразованием, которые, как известно, имеют различную тяжесть течения, фазу болезни, по-разному влияют на развитие рецидива мочекаменной болезни, недооцененную роль играет взаимодействие уропатогенов с уромодулином, которое формирует первичный субстрат для формирования камней.

Проведен статистический анализ коррелятивных взаимоотношений показателей с целью поиска интегрального индекса оценки риска развития рецидива МКБ. При оценке размера БТХ, уровня ОМН в соответствии с возрастом исследуемых корреляция отсутствует.

При определении размера БТХ у пациентов основной группы с учетом гендерного распределения была выявлена прямая положительная корреляция. У больных женщин средний размер БТХ больше и составляет $1092,8 \pm 650,6$ нм, чем у мужчин $894,1 \pm 678,9$ нм ($p < 0,05$). При определении уровня ОМН у пациентов с распределением пациентов по гендерному признаку была выявлена прямая корреляция. У больных женщин средний размер ОМН больше и составляет $49405 \pm 19299 \times 10^5$ кл/г, у мужчин $43709 \pm 20972 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,05$). Можно предположить, что на размер молекулярных комплексов БТХ и укрупнении их у женщин, при гендерном распределении, влияет микробный компонент, который различен за счет анатомического строения и влияния микробиоты половых путей женского организма. Прослеживается общность показателей ОМН и размера комплексов БТХ у пациентов основной группы при гендерном распределении, что указывает на их безусловную взаимосвязь. При статистической обработке выявлена прямая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ОМН и размером БТХ у больных с первичным и рецидивирующими формами уролитиаза, при этом следует отметить высокий коэффициент корреляция по Спирмену r , который в этой паре составляет 0,80.

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют, что дисбаланс микробиоты (рост спектра ее разнообразия и активности) играют значительную роль в пусковом механизме дестабилизации коллоидных свойств мочи, вызывающей нарушение структуры уромодулина, что и приводит к формированию мегамолекулярных комплексов БТХ, которые становятся центрами кристаллизации, с последующей их инкрустацией, накоплением наночастиц за счет наличия легкодоступных белков мочи, способных связывать кальций, что формирует ядро мочевого кристалла. Представленные данные позволяют рассматривать инфекционный компонент как один из основных патогенетических факторов, способствующих мочевого камнеобразованию.

Одна из ведущих причин высокого уровня рецидивов мочекаменной болезни – трудность диагностики доклинической стадии заболевания, поэтому сегодня, как никогда, актуален поиск интегральных лабораторных показателей – маркеров ранней диагностики уролитиаза. С учетом корреляционной взаимосвязи показателей уровня ОМН и размера БТХ, мы провели обобщенный анализ, полученных в ходе работы данных, с целью поиска интегрального лабораторного показателя, включающего в себя эти важные компоненты, очевидно влияющие на процессы формирования мочевых камней, индекса риска камнеобразования (ИРК). Величину индекса получали определением отношения уровня ОМН и размера молекулярных комплексов БТХ, получаемых при использовании комбинация методов ($ИРК = ОМН/БТХ$), таких как анализ мочи методом ГхМс и метода ДСР.

Так при расчете ИРК было определено, что у людей контрольной группы ИРК составляет $22,4 \pm 5,3$, у пациентов с уролитиазом $79,8 \pm 55,2$ ($p < 0,05$), при этом у больных с первичным уролитиазом $135,3 \pm 47,6$ ($p < 0,001$), у пациентов с рецидивным уролитиазом $41,7 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) (таблица 5).

У пациентов с первичным уролитиазом ИРК имеет крайне высокие показатели в сравнении с контрольной группой и пациентами с рецидивным камнеобразованием. Можно предположить, что это связано с активным накоплением представителей биотопа мочевого тракта, при этом размер молекулярных комплексов БТХ остается компенсированным. На фоне рецидивного течения мочекаменной болезни происходит прогрессивное динамическое укрупнение молекулярных комплексов БТХ, однако рост массы микробиоты мочи при этом замедляется.

Таблица 5 – Индекс риска камнеобразования у пациентов в исследуемых группах

Группы пациентов	Минимальное значение ИРК	Максимальное значение ИРК	Средний ИРК	P
Группа контроля	15,9	32,2	$22,4 \pm 5,3$	–
Больные МКБ	25,8	319,2	$79,8 \pm 55,2$	$< 0,05$
Первичный УЛ	55,0	319,2	$135,3 \pm 47,6$	$< 0,001$
Рецидивный УЛ	25,8	59,8	$41,7 \pm 4,2$	$< 0,05$

С помощью ИРК можно стратифицировать пациентов на 3 группы по риску развития или рецидива (низкий, средний, высокий), при этом для правильной оценки необходимо учитывать анамнестические данные исследуемого пациента (таблица 6).

Таблица 6 – Риск камнеобразования у исследуемых пациентов с учетом анамнестических данных

Риск камнеобразования	ИРК при наличии МКБ в анамнезе	ИРК без анамнеза по МКБ
Низкий	> 40	> 140
Средний	30-40	100-140
Высокий	< 30	< 100

ВЫВОДЫ

1. Методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии выявлено микробное присутствие в мочевых путях у всех больных уролитиазом, которое по своим качественным и количественным характеристикам имеет существенное отличие от биотопа мочи людей контрольной группы.
2. Микробный пейзаж в моче и конкрементах при уролитиазе имеет схожий спектр, но значительно превышает количественные показатели плотности в структуре мочевых камней. Среди представителей биотопа мочи у пациентов с уролитиазом преобладают анаэробные и аэробные бактерии, в меньшей степени грибы и вирусы.
3. Обнаружение в моче мегамолекулярных комплексов БТХ, определяемых методом динамического светорассеивания, является патогномоничным биомаркером, свидетельствующим о первичном или рецидивном мочевом камнеобразовании.
4. Высокий уровень общей микробной нагрузки мочи у больных уролитиазом имеет прямую положительную корреляцию с укрупнением молекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла, что является фактором ускоряющим литогенез.
5. Индекс риска камнеобразования может являться прогностическим доклиническим маркером для пациентов с возможностью развития мочекаменной болезни или ее рецидива, независимо от давности и сроков заболевания, может использоваться для оценки как первичного, так и раннего или отдаленного риска рецидива заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Газовая хроматография – масс-спектрометрия может быть рекомендован в оценке микробиоты мочи и мочевых камней у больных уролитиазом, как способ наиболее точно отражающий ее характеристику по сравнению со стандартными методами бактериологического исследования.
2. Метод динамического светорассеивания может быть рекомендован как объективный скрининговый метод обследования пациентов с уролитиазом для раннего выявления отклонений в стабильности коллоидной системы мочи.
3. Для выявления предикторов уролитиаза большое значение приобретает определение микробного пейзажа и плотности микробиоты мочи, что позволяет своевременно использовать персонифицированную терапию в комплексе метафилактики и предупреждения литогенеза.
4. Расчет индекса риска камнеобразования позволит стратифицировать пациентов в отношении риска рецидива камнеобразования и оценить эффективность мер проводимой метафилактики уролитиаза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Определить микробиоту крови у пациентов с уролитиазом, особенно с рецидивными формами течения, с целью возможной персонификации возбудителя заболевания.
2. Определить взаимосвязь между микробиотой крови и мочи у пациентов с уролитиазом.
3. Оценить взаимосвязь микробиоты крови и мочи с их фибринолитическими свойствами.
4. Оценить эффективность растительных уросептиков и диуретиков в качестве мер метафилактики уролитиаза у пациентов с рецидивными формами заболевания.
5. Определить возможность оценки системных маркеров воспаления крови в качестве доклинического показателя рецидива уролитиаза.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. **Четвериков, А.В.** К вопросу инфекционного фактора в генезе и течении мочекаменной болезни / А.В. Четвериков, Е.С. Белозеров // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 46-55.
2. **Четвериков, А.В.** Влияние микробных факторов на стабильность коллоидных свойств мочи при уролитиазе / А.В. Четвериков, Е.Т. Голощапов, С.Х. Аль-Шукри, В.Л. Эмануэль // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 80-83.
3. **Четвериков, А.В.** Микробиом мочи и его влияние на стабильность коллоидных свойств у больных уролитиазом/ А.В. Четвериков, Е.Т. Голощапов, Е.С. Белозеров // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 74-81.
4. Голощапов, Е.Т. Микробная нагрузка мочи при рецидивирующем уролитиазе и ее коррекция / Е.Т. Голощапов, **А.В. Четвериков** // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 51-55.

Список публикаций в других изданиях

5. Белозеров, Е.С. Инфекционный компонент мочекаменной болезни / Е.С. Белозеров, **А.В. Четвериков** // Научный медицинский вестник. – 2016. – № 2(4). – С. 17-27.
6. Голощапов, Е.Т. Инфекционный фактор в генезе мочевого камнеобразования / Е.Т. Голощапов, **А.В. Четвериков**, Е.С. Белозеров // Урологические ведомости. – 2016. – Т.6, № 4. – С. 21-27.
7. Голощапов, Е.Т. Микробиота мочевых камней при рецидивирующем уролитиазе / Е.Т. Голощапов, **А.В. Четвериков**, Е.С. Белозеров // Материалы 3-й научно-практической

- конференции урологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 33-34.
8. Голощапов, Е.Т. Предиктивная и персонифицированная противорецидивная терапия при уролитиазе / Е.Т. Голощапов, С.Х. Аль-Шукри, А.В. Четвериков // Материалы XVIII конгресса российского общества урологов и Российско-Китайского форума по урологии. – Москва, 2018. – С. 131.
 9. Голощапов, Е.Т. Масса мочевого микробиома при рецидивирующем уролитиазе / Е.Т. Голощапов, А.В. Четвериков // Материалы XIX конгресса российского общества урологов. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 180-181.
 10. Голощапов, Е.Т. Микробиом мочи и конкрементов при рецидивирующем уролитиазе / Е.Т. Голощапов, С.Х. Аль-Шукри, А.В. Четвериков, А. Турсунов // Материалы 5-ой научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 32-32.
 11. Четвериков, А.В. Коррекция микробной нагрузки мочи у больных с рецидивирующим нефролитиазом / А.В. Четвериков, Е.Т. Голощапов // Материалы XIX конгресса российского общества урологов. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 152-153.
 12. Четвериков, А.В. Микробиом мочи и его влияние на стабильность коллоидных свойств у больных уролитиазом / А.В. Четвериков, Е.Т. Голощапов, Е.С. Белозеров // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 74-81.
 13. Голощапов, Е.Т. Влияние общей бактериальной нагрузки на стабильность коллоидной системы мочи при рецидивирующем уролитиазе / Е.Т. Голощапов, А.В. Четвериков // Материалы XXI конгресса российского общества урологов. – Ростов-на-Дону, 2021. – С. 122.
 14. Goloshchapov, E.T. Urine microbiota and concrements in relapsing nephrolithiasis / E.T. Goloshchapov, A.V. Chetverykov // Materials of the International Conference “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration”. – Beijing, China, 2019. – P. 41-48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТХ	– белок Тамма-Хорсфалла
ГхМс	– газовая хроматография-масс-спектрометрия
ДСР	– динамическое светорассеивание
МКБ	– мочекаменная болезнь
ОМН	– общая микробная нагрузка
РФА	– рентгенофазный анализ

УЛ – уролитиаз

ИРК – индекс риска камнеобразования