

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧЕТВЕРИКОВ
Андрей Валерьевич

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

3.1.13 Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Голощапов Евгений Тихонович
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ	14
1.1 Гипотезы мочевого литогенеза.....	15
1.2 Стабилизаторы коллоидного состава мочи	18
1.3 Химический состав и локализация мочевых камней	20
1.4 Инфекционный фактор при мочекаменной болезни	24
1.5 Наночастицы в генезе уролитиаза	29
1.6 Современные подходы к метафилактике уролитиаза	30
ГЛАВА 2 ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Характеристика обследованных пациентов.....	36
2.2 Дизайн исследования	40
2.3 Методы исследования	42
2.4 Методы математической обработки результатов	50
ГЛАВА 3 ИНФЕКЦИОННЫЙ КОМПОНЕНТ И НАНОБАКТЕРИИ У БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ	51
3.1 Инфекционный профиль мочи у больных мочекаменной болезнью	51
3.2 Особенности микробного спектра мочи и мочевых камней у больных с различными метаболическими типами мочекаменной болезни.....	59
3.3 Наночастицы (нанобактерии) в мочевых конкрементах.....	67
ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА СТАБИЛЬНОСТЬ КОЛЛОИДНОЙ СИСТЕМЫ МОЧИ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ	70
4.1 Структура микробиоты и общая микробная нагрузка в моче у больных с различными формами уролитиаза	70

4.2 Показатели состояния молекулярных комплексов уромодулина (белка Тамма-Хорсфалла) у больных с мочекаменной болезнью	81
ГЛАВА 5 ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ РИСКА КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Мочекаменная болезнь широко распространена в современном мире, её частота, особенно в промышленно развитых странах, достигает 10%, поражая, в основном, трудоспособное население [68, 175]. В странах с высоким промышленным потенциалом из 10 млн. жителей до 400 тыс. страдают мочекаменной болезнью [174, 192]. В Российской Федерации мочекаменная болезнь не только широко и повсеместно распространена, но и имеет тенденцию к значительному росту заболеваемости [11]. 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 [12].

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 уролитиаз в одну из главнейших проблем современной урологии [18, 153].

Согласно данным исследований одних авторов уролитиаз – 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 [36]. Результаты, полученные другими исследователями, свидетельствуют о бактериальном происхождении мочевых конкрементов [116, 134, 202]. Некоторые ученые одним из важных в процессе кристаллогенеза выделяют нарушение выработки и активности белка Тамма-Хорсфалла, который влияет на кристаллизацию оксалатов [165]. БТХ с нормальной структурой

ингибирует рост кристаллов оксалатов, а десенсибилизированный, наоборот – ускоряет их образование [117]. Доказаны уропротективные и антимикробные свойства белка Тамма-Хорсфалла в отношении патогенов, вызывающих воспалительную реакцию [22], другими учеными отмечено ингибирование вирусов филаментами БТХ [223].

Существуют доказательства литогенеза, основанные на инфекционном влиянии на pH мочи за счет её ощелачивая с образованием аморфных фосфатов, ускоряющих рост мочевых камней [121]. В последнее десятилетие появились данные об участии в формировании мочевых камней нанобактерий, как самостоятельной этиологической причины камнеобразования в мочевых путях [119, 188].

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, были предложены и широко внедрены в клиническую практику высокоэффективные, малоинвазивные методы разрушения и удаления мочевых камней, среди которых, в основном, различные виды литотрипсии [15, 129, 156]. 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 персонифицировать комплекс мер метафилактики и профилактики уролитиаза.

Теоретическая и практическая значимость исследования

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 персонифицированный 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 мочевых 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».

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования включает общенаучные методы (анализ, синтез, моделирование и индукция) и частные научные (описание, измерение, сравнение), а также диалектический метод.

Объектом исследования были пациенты с мочекаменной болезнью. Предметом исследования являлись клинико-лабораторные данные пациентов с уролитиазом, моча больных уролитиазом, конкременты, полученные в результате оперативного лечения или отошедшие самостоятельно. Пациенты с мочекаменной болезнью, госпитализированные в урологический стационар, подвергались комплексному обследованию, включающему: данные анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные, инструментальные, рентгенологические методы.

Бактериологический анализ мочи проводили с целью выявления степени бактериурии, а также для диагностики микробного пейзажа в мочевыводящих путях у пациентов. Выполнение микробиологического исследования осуществлялось в лаборатории, имеющей надлежащий сертификат качества, соблюдался общепринятый стандарт хода и трактовки результатов бактериологического исследования. При оценке полученных качественных и количественных результатов анализа мочи учитывали: степень бактериурии, используя общепринятые критерии (при бактериурии выше 10^4 микробных клеток

в 1 мл мочи диагностировали инфекционно-воспалительный процесс в мочевых путях); вид обнаруженных микроорганизмов и их чувствительность к антибиотикам.

Из специальных методов обследования были применены: 1) газовая хроматография – масс – спектрометрия (ГхМс) для определения микробного пейзажа мочи и мочевых камней; 2) метод динамического светорассеивания (ДСР), позволяющий определять размеры молекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла, характеризующих состояние стабильности коллоидной системы мочи; 3) определение химической структуры мочевых камней конкрементов методом рентгенофазного анализа (РФА); 4) для обнаружения в структуре конкрементов наночастиц (нанобактерий) использована электронно-эмиссионная микроскопия конкрементов.

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 персонализации 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:

1. Юбилейной научно-практической конференции Ульяновского государственного университета (Ульяновск, 2016 г.).
2. 3-ей научно-практической конференции урологов Северо-Западного ФО с международным участием (Санкт-Петербург, 2017 г.).
3. 4-ой научно-практической конференции «Мочекаменная болезнь: междисциплинарный подход» (Москва, 2017 г.).

4. Заседании Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова (Санкт-Петербург, 2018 г.).
5. Межкафедральном заседании ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2018 г.).
6. 4-ой конференции урологов Северо-Западного Федерального округа с международным участием (Санкт-Петербург, 2018 г.).
7. 8-м конгрессе российского общества урологов (Екатеринбург, 2018 г.).
8. 5-ой научно-практической конференции урологов Северо-Западного ФО с международным участием (Санкт-Петербург, 2019 г.).
9. XIX-м конгрессе российского общества урологов (Ростов-на-Дону, 2019 г.).
10. 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.

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.

Список публикаций

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.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В современном мире лечение урологических заболеваний относится к одной из актуальных проблем научной медицины и практического здравоохранения [10, 16]. В нашей стране, как и в большинстве экономически развитых стран мира, на их долю приходится до 8-12% в общей структуре заболеваемости [112, 203].

Среди патологии уrogenитального тракта одно из ведущих мест занимает мочекаменная болезнь (МКБ) или уrolитиаз, приобретая в некоторых регионах эндемический характер [12, 130]. Мочекаменная болезнь (МКБ) распространена во всем мире, но неравномерно, составляя 1-5% на азиатском континенте и достигает 5-9% на европейском, 13% в Северной Америке, а в Саудовской Аравии страдает каждый 5-й взрослый житель [174, 193].

В России в 2005 году заболеваемость мочекаменной болезнью составила 567,6 случая на 100 000 населения, а в 2016 году – 737,5. Заболеваемость в последние годы имеет тенденцию к постоянному росту [52, 154], так, в период с 2005 по 2016 гг. ежегодный прирост заболеваемости составил 29,9% [52]. По данным различных авторов мочекаменная болезнь составляет от 30 до 50% всех госпитализаций в отделения урологии и занимает второе место после инфекционно-воспалительных заболеваний [12]. При этом она выявляется в любом возрасте, наиболее часто (65-70% случаев) среди лиц возрастной группы 20-60 лет и сравнительно редко у детей и людей пожилого возраста [2, 48]. Четко прослеживается гендерная зависимость: мужчины болеют в 3 раза чаще, чем женщины, хотя коралловидные камни чаще всего обнаруживаются у женщин (до 70%). Меньшую частоту заболевания у женщин связывают с низкой степенью перенасыщенности мочи и биохимическим эффектом эстрогенов в отношении экскреции оксалатов и образования кристаллов [38, 200]. Обычно камни локализуются в одной из почек, хотя в 9-17% случаев мочекаменная болезнь имеет двусторонний характер. По числу камни чаще одиночные, но бывают

множественные, зафиксировано даже до 5 тыс. конкрементов у одного человека. Величина колеблется от 1 мм до гигантских, свыше 10 см в максимальном размере и массой до 2-2,5 кг [44].

Мочекаменная болезнь имеет длинную историю и известна человечеству с древности. Наиболее древнее свидетельство о мочевых конкрементах у человека было получено в 1901 году английским археологом Уильямом Смитом, который при исследовании египетской мумии, захоронение которой датируется VII в. до н.э., обнаружил камень в мочевых путях [136]. Первое описание Гиппократом поведения больного с почечной коликой, вызванной уролитиазом, относится к IV в. до н.э. [204]. Позднее Гален в своих заметках связывал образование мочевых камней с составом питьевой воды, климатом, диетой, нарушенным обменом веществ. Авиценна в XI веке объяснял формирование уролитов нарушениями отхождения мочи, связывал с особенностями питания [136]. В России изучение проблемы мочекаменной болезни началось в XVII веке, начало которому положил Петр I, с юного возраста страдающий «почками» [78].

Многочисленные исследования по проблеме уролитиаза, (вопросы этиологии, эпидемиологии – природной очаговости, патогенеза, доклинической диагностики, лечения и даже минералогии) свидетельствуют о сложности решения этих вопросов [5, 132].

1.1 Гипотезы мочевого литогенеза

Сегодня на фоне возрастающей регистрации числа больных мочекаменной болезнью среди урологов нет единого взгляда на механизм камнеобразования [29, 61, 135]. Рост заболеваемости уролитиазом среди всех возрастных групп населения в основном объясняют увеличением негативного воздействия вредных факторов внешней среды, изменением качества пищи, более частой встречаемости аномалий почечного аппарата, нарушениями обмена веществ, гормональными

сдвигами [79, 197]. Не нашли единства взглядов причины более частой заболеваемости мужчин и более тяжелого течения, с осложнениями в виде пиелонефрита, пионефроза и хронической почечной недостаточности у женщин [159, 214, 215].

Факторы, способствующие образованию камней, могут быть постоянными или временными, занимающими незначительный временной период, но достаточный, чтобы запустить процесс формирования мочевого камня [143, 160].

Выделяют следующие факторы, способствующие литогенезу:

- аномалии мочевой системы, обуславливающие нарушение оттока мочи;
- особенности образа жизни (гиподинамия и характер питания). В 1917 году Т.В. Osborne, L.B. Mendel в эксперименте вызвали образование мочевых камней и почках у животных, пища которых была лишена витамина А. Однако, результаты не были подтверждены клиническими наблюдениями [177];
- инфекции мочевых путей;
- климатогеографические условия проживания;
- прием некоторых лекарственных препаратов (витамин D, препараты кальция, сульфаниламиды, большие дозы аскорбиновой кислоты);
- системные нарушения метаболизма (гиперурикемия);
- патология эндокринной системы (гиперпаратиреозидизм);
- заболевания внутренних органов (неопластические процессы, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта);
- генетические факторы;
- травмы и заболевания костей (остеомиелит, остеопороз) относятся к факторам, облегчающим образование мочевых камней;
- некоторые хронические заболевания желудка и кишечника (хронический гастрит, колит, язвенная болезнь) относятся к факторам, облегчающим образование мочевых камней [88, 161];

- сильное обезвоживание организма при инфекционной патологии или отравлении также входят в число предрасполагающих к камнеобразованию факторов [160];
- в группу риска развития уролитиаза входят болезни почек и органов мочеполовой системы, такие как пиелонефрит, гидронефроз [77, 143].

Хотя существует несколько теорий и гипотез механизма формирования мочевых камней, ни одна из них не дает четко обоснованного ответа на генез камнеобразования, скорее они лишь дополняют друг друга [106, 151]. Из существующих теорий камнеобразования некоторые сохраняются еще с XIX века, некоторые сформировались в последние десятилетия в связи с новыми достижениями современной науки. Ниже приведены теории, которые имеют наибольшее распространение среди клиницистов:

- Воспалительная или инфекционная теория (теория катара лоханки);
- Теория коллоидного камнеобразования (теория Лихтвица и Шада);
- Кинетическая теория преципитации;
- Теория энзимопатий;
- Матричная теория камнеобразования (теория Карра);
- Теория формирования мочевых камней как следствие расстройства почечного кровообращения;
- Физико-химическая теория (кристаллоидная теория);
- Теория камнеобразования Коха и Хазе;
- Теория стресса Селье;
- Протеолизно-ионная теория;
- Теория нанобактерий.

Как свидетельствуют представленные данные по анализу теорий камнеобразования: согласно теории катара лоханки, органическое вещество, образующееся в результате воспаления лоханки и десквамации эпителия становится ядром камнеобразования. По мнению авторов коллоидной теории, нарушение химического равновесия кристаллоидов и коллоидов, когда идет перенасыщение мочи кристаллоидами в количестве, переходящем за пределы

растворимости, формируются условия патологической кристаллизации, что ведет камнеобразованию. По теории тубулопатий (энзимопатий) роль этиологических факторов играют нарушения обмена веществ, протекающие на фоне разнообразных экзо- и эндогенных, общих и местных патогенетических факторов. На качественный состав мочевых камней влияет рН мочи: струвитные фосфаты образуются в щелочной среде, ураты образуются в кислой среде, оксалаты – в нейтрально-кислой среде.

Таким образом, на сегодня нет единства взглядов на механизм камнеобразования при мочекаменной болезни. Трудность для решения этого вопроса заключается и в том, что существует много разновидностей камней, так как они имеют разный химический состав и разные факторы влияют на их появление. При этом авторы сходятся в одном – в здоровой почке камни не образуются [128]. Большинство клиницистов придерживаются точки зрения, что мочекаменная болезнь – полиэтиологическое заболевание [28, 37, 183]. Обычно, когда в причине какой-либо патологии перечисляют ряд факторов, рассматривают ее как полиэтиологическое заболевание, это является свидетельством нерешенности проблемы. Примером может быть гастрит и язвенная болезнь, развитие которых много десятилетий связывали с качеством пищи, состоянием зубов, отсутствием культуры питания, пока не был выделен истинный возбудитель – *H. pylori*. Точно так же причину цирроза печени и гепатокарциномы установили лишь в конце XX века, когда были выделены вирусы гепатита В и С, расшифровали причину рака шейки матки, развитие которой связывают с папилломавирусом.

1.2 Стабилизаторы коллоидного состава мочи

Все биологические среды организма имеют коллоидную природу, по причине того, что имеющиеся в них плохо растворимые вещества поддерживаются во взвешенном состоянии только благодаря стабилизации, которая определяется

наличием высокомолекулярных веществ – белков. Дестабилизация стойкости коллоидных свойств, в частности, мочи приводит к формированию осадка в виде кристаллов и конкрементов.

В основном причиной дестабилизации коллоидных свойств биологических сред служит недостаточность количества стабилизирующих белков или их качественных изменений. В процессах кристаллообразования в моче участвуют так называемые макромолекулы, продукция которых происходит клетками эпителия дистальных канальцев нефрона с последующей секрецией в мочу [208]. К ним относят уромудулин, гликозаминогликаны, уропонтин, нефрокальцин, протромбин F1, бикунин (фрагмент интер-альфа-ингибитора (I-alpha-I) трипсина) [167, 217].

В последнее время значительное внимание уделяется уромудулину (белок Тамма-Хорсфалла), являющемуся почечным гликопротеином [216]. Впервые БТХ был получен Igor Tamm и Frank Horsfall в 1952 году, впоследствии он был выявлен в моче всех млекопитающих [209].

Это гликопептид, состоящий из 616 аминокислотных остатков с общей молекулярной массой $1,42 \times 10^6$ D, имеет 8 потенциальных сайтов N-гликозилирования, сосредоточенных в 4 доменах [165]. Изoeлектрическая точка БТХ крайне низкая ($pI=3,21$), что связано с большим количеством остатков сиаловых кислот – около 5% по массе и высоким содержанием карбоксилированных аминокислотных остатков в структуре полипептида [109]. Суточный уровень экскреции уромудулина составляет 50-150 мг, определяя низкую концентрацию его в моче.

В начале 90-х годов исследователями было показано влияние БТХ на процессы кристаллизации оксалатов *in vitro* [86, 102]: ингибирующее влияние БТХ на процессы кристаллообразования в моче определяется сиаловыми кислотами в его структуре, формирующими отрицательный заряд молекулы. Одинаково заряженные структуры отталкиваются друг от друга, препятствуя первичной кристаллизации. При определенных условиях БТХ из ингибитора превращается в активатор литогенеза. В результате изменения pH в щелочную сторону, росту осмолярности происходит десиалирование молекулы БТХ с потерей

отрицательного заряда, что ведет к «слипанию» в филаменты, а далее в «пучки», являющиеся центрами кристаллизации [37].

Отмечена защитная роль уромодулина и в воспалительных процессах, индуцируемых уропатогенами, включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*: БТХ связывает фимбрии инфекционных агентов, чем препятствует контакту бактерий с уротелиоцитами [223, 225]. Высокосолевая, протеиновая диета, а также прием диуретиков увеличивает секрецию уромодулина [224]. В эксперименте у мышей дефицит БТХ сопровождается развитием мочекаменной болезни, инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей, тубулоинтерстициальной болезни почек, снижается способность к концентрации мочи [198].

1.3 Химический состав и локализация мочевых камней

По химическому строению мочевые камни у пациентов условно подразделяют на несколько групп, в соответствии с преобладающими в их составе солями – ураты, фосфаты, оксалаты и др. [8, 211], при этом, следует отметить, что каждый конкремент неповторим по своей кристаллической и минеральной структуре, как встречающиеся в природе, так и камни биологического происхождения.

В клинической практике выделяют следующие виды мочевых камней:

- ураты, образованные с преимущественным содержанием солей мочевой кислоты, они чаще светло-желтого цвета, гладкие, округлой формы;
- оксалаты состоят из щавелевой кислоты, по форме они вытянутые или округлые, имеют шипы, темно-бурой до черной окраски. Из-за шипов они травмируют слизистую оболочку почечной лоханки или мочеоточника;

- фосфаты, в составе которых превалируют фосфорнокислые соли, это фосфатно-магниевые и карбонатные камни, содержащие соли угольной кислоты. Фосфаты имеют округлую форму, мягкие, рыхлые, сероватого цвета;
- карбонатные конкременты имеют однородный состав, белого цвета, рыхлые;
- цистиновые камни, состоящие из сернистого соединения аминокислоты цистина. Встречаются сравнительно редко, имеют желтый цвет, округлую форму, мягкую консистенцию и гладкую поверхность;
- холестериновые камни, встречающиеся так же достаточно редко камни, состоящие из холестерина – мягкие, рыхлые черного цвета камни;
- белковые камни состоят в основном из фибрина с примесями солей и бактерий. Они белого цвета, мягкие, плоские, по рентгенологической картине схожие с уратами, являясь слабоконтрастными;
- струвитные – «инфекционные» камни»;
- смешанные камни – в половине случаев в моче образуются смешанные по составу камни, содержащие минеральные и органические вещества [195].

При этом у мужчин чаще встречаются кальциевые камни, у женщин инфекционные. Это объясняется большей предрасположенностью женщин к развитию инфекционных процессов в мочевыводящих путях, обусловленных, главным образом, свойствами уропатогенов, особенностями местной неспецифической реакции слизистой оболочки мочевого тракта, колонизацией бактерий в перинеальной области и дальнейшим ретроградным восхождением в мочевыделительную систему [13].

Уратные камни встречаются в 5-15% случаев, чаще у пациентов, страдающих подагрой, формируются в случае высокой концентрации солей мочевой кислоты в моче или в случае, когда они в моче в нерастворимом виде [66]. Уратные камни чаще всего образуются при наличии кислой реакции мочи. Эффективное лечение подагры привело к значительному снижению формирования этого вида камней, сегодня они встречаются и у пациентов без каких-либо установленных нарушений обмена мочевой кислоты [50, 180].

В отличие от других видов, цистиновые камни менее распространены, так как их образование связано с наследственным заболеванием обмена веществ – цистинурия. Этим объясняется их образование у детей и в молодом возрасте. Единственным методом излечения этой патологии является пересадка почки. Установлено, что предрасположенность к образованию цистиновых камней передаётся генетически по аутосомно-рецессивному типу [101].

Большинство коралловидных камней обусловлены бактериальной природой и состоят из аммония и фосфата магния (струвита), а также фосфата кальция [59, 139]. Формирование такого типа конкрементов связывают с уреазопродуцирующими микроорганизмами [131, 145]. Многочисленные уропатогены в виде колоний формируют органические матрицы, которые играют роль ядра для последующего формирования и роста камня [202]. Наиболее частыми уреазопродуцирующими бактериями являются: *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, некоторые виды *Staphylococcus* и другие [117]. Мочевина мочи под воздействием, выделяемой бактериями уреазы, сначала гидролизует до аммиака и углекислого газа, что вызывает алкалурию и благоприятствует образованию аммония. Дальнейший каскад химических реакций протекает под влиянием биоэлемента магния, обеспечивающего преципитацию струвита [111].

Камни мочевой кислоты и цистиновые камни также могут иметь коралловидную конфигурацию. Наиболее часто встречающиеся камни, состоящие из оксалата кальция и фосфата кальция, редко достигают таких размеров и обычно не имеют коралловидной формы [99].

Во многих исследованиях выявлено, что патогенез таких камней приводит к прогрессированию обструкции, присоединению инфекции и потере функции почек [3, 179, 196].

Выявлена взаимосвязь химического состава камней с рН мочи: кислая моча (рН<5,5) определяется чаще у больных с камнями, образованными мочевой кислотой, а значение рН>8,0 свидетельствует о возможном инфекционном камне [80, 207, 210].

Химический состав камней влияет на возможности рентгенологической диагностики: около 85-90% всех мочевых конкрементов являются контрастными, при этом конкременты, в значительной мере состоящие из солей мочевой кислоты, неконтрастны и не обнаруживаются на обзорных рентгенограммах [29, 182, 206]. Химический состав камней влияет на возможности терапии – уратные камни почек, состоящие из мочевой кислоты, могут быть растворены с применением средств, усиливающих щелочную реакцию мочи, что приводит к литолизу даже крупных конкрементов [4, 45, 125].

В зависимости от местоположения камня выделяют следующие типы мочекаменной болезни:

- при нахождении камня в почках – нефролитиаз;
- при миграции камня в мочеточник – уретеролитиаз;
- в случаях, когда камень обнаруживается в мочевом пузыре – цистолитиаз.

Если камень располагается в почечной чашке, то, постепенно разрастаясь, он может полностью заполнить всю систему чашечек, либо только ее часть. Поскольку камень полностью заполняет просвет чашечно-лоханочной системы, по форме он напоминает коралл, поэтому такие камни названы коралловидными [65].

Различают три степени роста коралловидных камней. При первой степени камень практически полностью располагается в почечной лоханке, но имеет отростки в сторону чашечек, при третьей – полностью заполняет лоханку и чашки, образуя ответвления на уровне малых чашечек. Вторая степень – промежуточная: отростки камня занимают частично или полностью большие чашки. Большинство коралловидных камней состоят из аммония и фосфата магния, а также фосфата кальция [6].

По течению различают мочекаменную болезнь с первичным формированием камня и мочекаменную болезнь с рецидивным образованием камня после его удаления или отхождения. Рецидив заболевания говорит о том, что причины, которые приводят к образованию камней, не устранены [8].

Таким образом, патогенетически мочекаменная болезнь большинством урологов расценивается как многофакторное, динамически развивающееся

заболевание с рядом сложных физико-химических процессов, происходящих как в организме в целом, так и на уровне мочевыводящей системы [54, 84, 127]. Процесс протекает от стадии насыщения и перенасыщения мочи солями, фазы кристаллизации и роста кристаллов до клинической манифестации в стадии образования камней значимых размеров [35, 51].

1.4 Инфекционный фактор при мочекаменной болезни

Микробиота (прежнее название – микрофлора) человека представлена различными микроорганизмами численностью около 10^{15} и общей биомассой 2,5-8,0 кг [189, 213].

Уже первые результаты работы международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project – консорциум свыше 200 американских ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов, в 2012 г. опубликовавший результаты пятилетней работы над проектом, стоимостью 173 миллиона долларов) показали, что бактериальное и микробное сообщество человеческого организма характеризуется исключительным разнообразием, а число микроорганизмов в организме у одних людей может быть равно числу собственных клеток, а у других в десять раз превосходить его. В этом отношении человек с позиции взглядов микробиологов является экосистемой с множеством разнообразных микроорганизмов, насчитывающий сотни триллионов бактерий. На одну собственную клетку организма приходится десять бактериальных клеток, а на каждый ген – 100 бактериальных генов (доля человеческих генов в совокупном геноме составляет не более 1%). В сумме в организме современного здорового человека содержится 1,5-3 кг микроорганизмов. Инфицируясь в родовых путях, человек до конца своих дней живет с этой массой микроорганизмов, часть из которых обеспечивает его нужными для жизнеобеспечения биологическими ингредиентами. Наиболее населены микроорганизмами ключевые системы

организма человека: кишечник (это суперинфект, а кишечная микробиота – сверхорганизм), полость рта, дыхательные пути, кожные покровы и мочеполовая система. Именно микробиота (син. – микробиоценоз, а устаревшее название – микрофлора) этих пяти систем, где обитает свыше 10 тыс. видов различных микробов, выполняет важную роль в поддержании иммунитета, обмена веществ, пищеварения и других функций. Но, при этом было установлено, что почти у каждого здорового человека в теле содержится некоторое количество патогенных микроорганизмов, которые, пока человек здоров и его иммунная система, и неспецифические факторы защиты функционируют нормально, сосуществуют с населяющими его микроорганизмами. А полезная для организма микробиота до поры служит барьером для проявления своих свойств патогенными микроорганизмами [184, 212].

Так сформировался принципиально новый взгляд и на биологию человека, и на его болезни. В центр проблемы поставлен микробиом человека (термин в 2001 году ввел J. Lederberg, имея в виду совокупность генов всех микроорганизмов, оказывающих влияние на среду, в которой они существуют, т.е. совокупность генов микробиоты).

Микробиом – это триллионы микроорганизмов, метаболически активное сообщество, с которым нужно считаться, в том числе при изучении этиопатогенеза различных заболеваний. Микробиота представлена резидентными, т.е. постоянными (90%), факультативными (около 9,5%) и транзиторными, т.е. случайными (около 0,5%) микроорганизмами [19].

Как отмечают ведущие инфекционисты страны, за последние 30 лет идет рост болезней инфекционной природы как за счет истинного роста заболеваемости, так и перевода заболеваний, ранее считавшихся соматическими в раздел инфекционных в связи с расшифровкой их этиологии. Более того, ежегодно открываются новые возбудители инфекционных болезней [57, 76]. До последних лет считалось, что моча здорового человека стерильна, поскольку в процессе стандартных методов исследования эти микроорганизмы не выявляются. Однако, исследования последних лет доказали, что моча нестерильна [64, 220, 221]. Так, в

норме в моче взрослой женщины обнаруживаются бактерии, которые не определяются при стандартном бактериальном посеве мочи [93]. L. Brubaker декан Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, приводит данные, полученные с использованием современных методов анализа, основанных на определении ДНК бактерий, что в моче женщин, имеющих некоторые симптомы болезней мочевыводящих путей, но ими не страдающих, обнаруживаются как резидентные бактерии, так и бактерии с потенциальной возможностью вызвать локальный инфекционный процесс [220]. Эти микроорганизмы, идентичные у всех женщин, получили название «некультивируемые бактерии» [162]. Таким образом, долгое время существовавшее мнение о стерильности мочи базировалось на использовавшихся ранее рутинных бактериологических методах исследования (в основном на выявлении *E. coli*), имевших ограниченные диагностические возможности, а большая часть микроорганизмов оставалась вне поля зрения. Сегодня на основании последних научных данных сформировалось новое понятие – «уринарная микробиота». К примеру, по данным М.И. Когана и соавт. [64] в моче женщин доминируют коагулазоотрицательные стафилококки, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*; у мужчин – коагулазоотрицательные стафилококки, *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*

К сожалению, новые методы оценки уринарной микробиоты, позволяющие определять десятки микроорганизмов, с использованием методик секвенирования, весьма дороги, цена колеблется от 50 до 600 тыс. долларов США. Но и результат заслуживает внимания. Е.Е. Hilt et al. [221] выявили бактерии в моче у 80% женщин, у 92% из которых стандартный метод был отрицательным. В исследованиях для чистоты эксперимента, мочу для анализа собирали с помощью трех различных способов: пункции мочевого пузыря под наркозом, катетеризации мочевого пузыря, самостоятельного мочеиспускания. Полученный материал подвергли молекулярному исследованию методом NASBA (определению рибосомальной РНК), исследованию с помощью световой микроскопии и бактериологическому посеву на флору. Авторы также установили, что образцы мочи, взятые с помощью пункционной иглы и катетера, оказались более

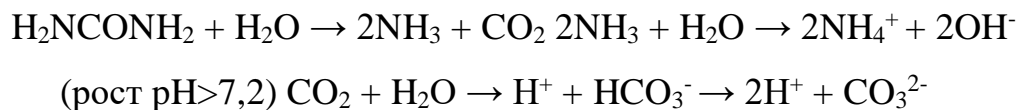
«чистыми», поскольку в образцах, полученных при мочеиспускании, присутствовала микробиота из влагалища [221].

Взгляды на стерильность внутренних сред организма человека в последнее десятилетие претерпели существенные изменения. До недавнего времени считалось, что кровь является стерильной, но с появлением и внедрением новых технологий, позволяющих проводить изучение на более глубоком уровне, опровергли это мнение [62]. Сегодня показано, что кровь содержит огромное количество микроорганизмов, в том числе и паразитарных, которые были названы профессором Г. Эндерляйном – эндобионтами [201]. Справедливости ради необходимо отметить, что в естественных науках (биологии, микробиологии и др.) никогда и не постулировалось положение о стерильности крови и мочи, исходя из многочисленных наблюдений и того факта, что кровь и моча – это основные транспортные системы организма.

Микробиом человека сегодня связывают с рядом патологических состояний, включая воспалительные и дегенеративные, аллергические и онкологические. Исследуются возможности управлять микробиотой с помощью нутриетивной поддержки (пищи, богатой бактериями, такими как йогурт, коммерческими пробиотиками), способной уменьшать риск прогрессирования болезни и профилактики рецидивов. Этим открываются возможности перспектив индивидуализированной медицины, так как значительно легче изменить микробиоту тех или иных проблемных участков микробиома человека, чем его гены [142, 146].

Сегодня общепризнана роль инфекционного фактора в развитии струвитных камней, которые также называются «инфекционными» камнями, их формирование обеспечивает инфекция мочевыводящих путей [60, 115, 155]. Бактериальный инфек, выделяющий фермент уреазу, расщепляет мочевины мочи, которая приобретает щелочную реакцию, в условиях которой магний, аммоний, фосфаты и карбонаты выпадают в осадок, формируя камень [80, 118].

Для формирования струвитных камней нужны два условия: а) щелочная моча ($\text{pH} > 7,2$) и б) присутствие в моче аммиака. Это приводит к кристаллизации по формуле:



Установлено, что в образовании струвитных камней принимают участие грамположительные и грамотрицательные бактерии и грибы [83, 138].

Образование камней, связанное с микробиотой происходит при наличии предрасполагающих факторов:

- отмершие клетки, бактерии определяют процесс образования камней;
- pH мочи предрасполагает к образованию камней: струвитные камни образуются только в щелочной среде, оксалаты кальция образуются как в щелочной, так и в кислой моче [25, 181];
- процесс образования крупных кристаллов, способных вызвать обструкцию мочевыводящих путей, должен происходить довольно быстро, в противном случае кристаллы будут вымываться из мочевых путей;
- концентрация уролитов в моче должна быть выше, чем возможность их растворения и вымывания [105].

Струвитные камни отличаются быстрым ростом с образованием так называемых коралловидных камней [100, 222]. Эти камни чаще встречаются у женщин, характеризуются мало выраженными клиническими проявлениями, нередко приобретают рецидивирующий характер течения, так как после удаления камня сохраняется инфекционный процесс в мочевыводящих путях [50, 56, 58, 124]. Поэтому струвитные камни нередко встречаются в хирургической практике [73, 111, 141].

1.5 Наночастицы в генезе уролитиаза

В 1988 году Р. Морита ввел термин нанобактерии. В физике твердые частицы размером менее 1 нм обычно относят к кластерам, более 100 нм – к субмикронным частицам. К наночастицам относятся изолированные с определёнными размерными границами структуры от 1 до 100 нм. E. Kajander, N. Ciftcioglu [168] и R.L. Folk, F.L. Lynch [178] установили, что эти нанобактерии обнаруживаются в организме человека и животных, способны к кальцификации, но так как в них из-за малых размеров нет белков и нуклеиновых кислот, то размножение идет типичным ростом минеральных кристаллов [39].

Новое звучание наночастицы получили после публикации с 1992 года серии работ ученого из Техасского университета Р. Фолька по нанобактериям [71]. Сегодня к нанобактериям (наночастицам) относят круглые, либо овальные минеральные структуры размером 30-200 нм. Это гигантские псевдомолекулы, имеющие сложное внутреннее строение, во многих случаях ядро и оболочку, часто – внешние функциональные группы [72].

С научных позиций вопрос о роли наночастиц в патологии человека остается открытым, требующим дальнейших исследований. Тем более что они обнаружены в воздухе, в воде, даже в человеческой крови [107, 190]. Кальцифицирующие наночастицы учеными обнаружены в кальцинированных артериях, сердечных клапанах [40]. Известно, что эти частицы способны к самовоспроизведению – репликации, правда, неизвестным пока способом, так как ДНК в составе этих образований не обнаружено [166, 169].

Сначала присутствие этих микроструктур обнаружили в крови, но потом выявили, что моча является более предпочтительным местом их обитания [27]. Когда нанобактерии вводили животным, они первым делом устремлялись к почкам и, в конце концов, оказывались в моче, что позволило отнести их к нефротропным «организмам». При ретроградном введении нанобактерий в почку определена их способность к адгезии, инвазии и повреждению клеток собирательных трубочек и

области почечных сосочков [164]. Осаждая на себя кальций и другие минералы, нанобактерии служат основой для образования почечных камней [188, 194, 205].

Уже в конце прошлого столетия, когда впервые были выявлены эти наноорганизмы, имелась настороженность, что заражение этой инфекцией происходит половым путем. Однако, только в последнее десятилетие было установлено, что анатомические факторы различия мужчин и женщин играют в инфицировании большую роль. При инфицировании женщины половым путем нанобактерии проникают в репродуктивную систему, так при инфицировании у беременных женщин определяется кальцификация плаценты, а при инфицировании мужчин инфекция одновременно поражает и половую, и мочевую систему [92].

В последние годы исследователи пришли к выводу, что нанобактерии представляют собой биоминерал округлой формы, а его оболочка состоит преимущественно из апатитов – карбонатапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{x}(\text{CO}_3)\text{x}(\text{FeOH})_2$ и гидроксилapatита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, при этом основными элементами, входящими в состав оболочки нанобактерий являются кальций, фосфор и железо [14].

По мнению ряда авторов, нанобактерии являются фактором экологических рисков и старения организма человека [26]. Вместе с тем, ряд ученых отвергает существование нанобактерий (по их терминологии – наночастиц) как живых организмов [23, 158].

1.6 Современные подходы к метафилактике уролитиаза

Под метафилактикой уролитиаза понимают комплекс консервативной терапии, направленной на уменьшение воспалительных изменений в почках и коррекцию метаболических нарушений, что предупреждает повторное образование и рост конкрементов [94, 120].

Многокомпонентность факторов, влияющих на камнеобразование в мочевых путях, определяет комплексный персонифицированный подход к метафилактике и зависит от формы заболевания, способа удаления конкрементов и клинико-лабораторных данных. Следует отметить, что избавление от камня не может воздействовать на метаболические процессы во всем организме, именно поэтому очень важным является проведение направленной метафилактики рецидива МКБ [108]. Эти мероприятия должны проводиться, именно, комплексно и учитывать не только механизмы, способствующие камнеобразованию, но и совокупность медико-социальных факторов [96, 123, 144]. Установлено, что если не проводить метафилактику, то в течение 5 лет почти у 50% больных возникает рецидив заболевания, а более 60% всех рецидивов проявляются уже спустя 3 года после удаления первичного камня [42, 70]. Существуют доказательства, что следование всем рекомендациям по противорецидивному лечению уролитиаза позволяет снизить частоту рецидива на 41% [67, 82, 89].

По мнению исследователей, метафилактику сегодня разделяют на 2 периода. Первый период – ранней метафилактики, нацеленной на уменьшение воспалительных изменений в зоне операции и мочевых путях, улучшение гемо- и уродинамики, стимуляции отхождения резидуальных фрагментов, который длится до 3 месяцев с момента операции [77]. Второй период – динамической метафилактики уролитиаза, который продолжается всю жизнь пациента, он направлен на лечение и профилактику инфекционно-воспалительной патологии в мочевом тракте, оценку и коррекцию метаболических нарушений и нарушений уродинамики, профилактика и динамический контроль рецидива заболевания [120].

Принципы метафилактики у пациентов с мочекаменной болезнью включают обеспечение адекватного пассажа мочи, устранение мочевой инфекции, коррекцию выявленных нарушений метаболизма (снижение концентрации литогенных субстанций мочи и регуляцию pH мочи) [1, 34, 172].

Одна из главных составляющих метафилактики мочекаменной болезни – индивидуальная специфическая диетотерапия [9, 171]. Многие авторы считают,

что при составлении рекомендаций по метафилактике уролитиаза необходимо оценить химический состав конкремента, концентрацию камнеобразующих веществ в крови и суточной моче, стереотип питания пациента [7, 126, 163, 211]. Было отмечено, что употребление в пищу большого количества животного белка, который содержится в темном мясе (говядина, баранина), потребление большого количества натрия с поваренной солью, сахара, алкоголя, кофеинсодержащих продуктов (шоколад, крепкий чай, кофе) способствует попаданию в мочу большого количества кальция, что обеспечивает условия для развития мочекаменной болезни [113].

Известно, что белковая пища подкисляет мочу, а молочно-растительная подщелачивает ее, таким образом, отдавая предпочтение одной из типов диет можно влиять на pH мочи [49, 122, 185].

Диетотерапия при кальций-оксалатных камнях состоит в ограничении употребления молочных и молочнокислых продуктов (творог, сыр), кофе и шоколада, исключении из рациона продуктов богатых щавелевой кислотой (шпинат, салат, ревень и т.д.), картофеля [49].

При уратных камнях рекомендуется ограничение приема продуктов богатых пуринами и ведущих к увеличению образования мочевой кислоты – мясо, рыба, жареных и острых блюд, исключение субпродуктов [114].

При фосфорно-кальциевых камнях пациентам рекомендуют исключить молочные продукты, овощи, ограничить в потреблении ягоды, бобовые. Рекомендуется мясная пища, виноград, мучные изделия.

Универсальной рекомендацией для больных различным типом мочекаменной болезни является коррекция питьевого режима, т.к. высокая плотность мочи является одним из ведущих факторов риска для литогенеза любого типа [17, 55].

Как считают Y. Lotan et al. [186], только одно следование рекомендации адекватного потребления жидкости в состоянии снизить частоту камнеобразования до 60%, а полная комплаентность одной рекомендации по питью могла бы сэкономить до 50 млн. евро и предотвратить появление 11 572 новых камней. При

нормальной функции почек у взрослых водная нагрузка должна составлять 2000-2500 мл, причем, часть потребляемой жидкости может быть заменена на морсы из клюквы и брусники. Особое внимание следует уделять ситуациям, при которых происходит потеря жидкости, таким как физическая нагрузка, пребывание в жарком климате, посещение саун, когда объем водной нагрузки необходимо увеличить до 3000-3500 мл [176]. По данным других исследователей некоторые виды пищи (чай, кофе, белое вино) снижают риск камнеобразования, благодаря ингибированию антидиуретического гормона, что ведет к усилению диуреза [91].

Одно из ведущих направлений современной клинической медицины – персонализированная медицина (англ. *personalized medicine*), направленная на профилактику заболеваний, а при их развитии формирование диагностики и лечения на индивидуальных особенностях больного. В этом направлении персонифицированная метафилактика уrolитиаза, как полагают, включает диагностику метаболических нарушений и направлена на нормализацию биохимических показателей мочи [148, 157]. По имеющимся данным коррекция метаболических нарушений позволяет достичь ремиссии в 70-91% случаев у больных после оперативного лечения и снизить рецидивы в 88-100% случаев [46, 170, 199].

В соответствии с типом метаболических нарушений назначаются различные методы коррекции, позволяющие снизить степень насыщения мочи литогенными субстанциями и повысить в ней концентрацию ингибиторов кристаллизации и агрегации [43, 63, 191]. Одним из таких методов является использование лекарственной терапии, включающей применение тиазидных диуретиков, метионина, цитратных смесей, магнийсодержащих препаратов, аллопуринола и т.п. [110]. Хорошо себя зарекомендовали в комплексе метафилактики фитопрепараты и биологически активные добавки, обеспечивающие усиление диуреза, выведение литогенных субстанций, нормализацию кислотности мочи и санацию мочевых путей [20, 32, 41].

Первые письменные упоминания о фитотерапии датируются 27 веком до н.э., а местом зарождения считается Китай. В настоящее время используется широкий

спектр этой группы лекарств. Среди средств фитотерапии высокой эффективностью обладают препараты, компоненты которых оказывают на мочевую систему антисептическое, спазмолитическое, диуретическое и противовоспалительное действие [90, 173].

Наиболее важным звеном метафилактики при инфекционном камне является полное удаление конкремента и санация мочевых путей. Основным направлением лечения пациентов с этим типом уролитиаза является антибактериальная терапия, которая должна проводиться согласно принципам рациональной антибиотикотерапии [30].

По своей эффективности в комплексе метафилактики уролитиаза важная роль принадлежит санаторно-курортному лечению. Оно может проводиться как в период после удаления или отхождения конкремента, так и при наличии небольших камней, форма и размеры которых позволяют надеяться на самостоятельное отхождение или растворение под действием минеральных вод [147]. Самыми известными курортами являются Железноводск, Ессентуки, Пятигорск, Трускавец.

Как рекомендуют В.В. Борисов и Н.К. Дзеранов [22], прием бутылированных минеральных вод из тех же источников не может заменить пребывание на курорте, а прием возможен не более 0,5 л в сутки под обязательным лабораторным контролем литогенных показателей.

Контроль эффективности метафилактики уролитиаза, который включает в себя контроль общих и биохимических показателей крови и мочи, УЗИ мочевых путей, литос-тест, рентген исследование, в первый год необходимо проводить каждые 3 месяца, следующие 3 года – 1 раз в 6 месяцев, далее – ежегодно [82, 140].

В XXI веке приоритет у информационных технологий, которые сегодня активно внедряются во все разделы медицины. Интернет, системы телекоммуникации, смартфоны и планшеты породили такое направление как Mobile Health, являющееся новым вектором, и обозначает оказание медицинской помощи с использованием программ на базе этих устройств [218]. Отмечается тенденция к росту количества мобильных приложений, направленных на медицинскую помощь, так в 2010 г. таких программ насчитывалось около 7 000,

а к 2016 г. их число возросло до 160 000 [81]. Современная медицина переходит на принцип «четырёх П» (предиктивность, профилактика, персонализация и парсипетивность), что требует обязательного тесного сотрудничества пациента с врачом, которое практически невозможно без такого рода технологических решений [95, 187]. Для проведения метафилактики МКБ уже создано и доступно для скачивания приложение для мобильных устройств «Stone MD» на русском языке, которое позволяет пациентам выполнить коррекцию диеты в зависимости от типа уролитиаза, контролировать водный баланс, проводить контроль pH мочи [31].

Резюмируя литературный обзор можно заключить, что процессы мочевого кристаллогенеза, вопросы профилактики и метафилактики мочекаменной болезни значимо более сложные, чем это считалось раньше и представляется сейчас. За несколько последних десятилетий накоплен большой объем научных данных, на основании которых четко прослеживаются многочисленные взаимодействия между большим количеством факторов ведущих к камнеобразованию, по-разному влияющих на литогенные свойства мочи. Однако отсутствует единство взглядов на вопрос формирования мочевых камней и способов их предиктивного лечения. Возможно, некоторые ответы на нерешенные вопросы патогенеза и патогенетической терапии, персонифицированной диагностики мочекаменной болезни найдут ответ в расшифровке особенностей нарушения микробиома, в частности в микробиоте мочи. Постоянное пополнение новыми научными фактами даёт возможность совершенствовать уже разработанные схемы метафилактики, особенно с учетом новых, ранее не известных, механизмов литогенеза.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных пациентов

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 мл);
- 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, в основной группе отмечено преобладание мужчин – 167 (61,2%), женщин было 106 (38,8%). В контрольной группе мужчин – 17 (48,6%), женщин – 18 (51,4%), гендерное распределение было статистически схожим ($p \leq 0,15$) (рисунок 2.1).

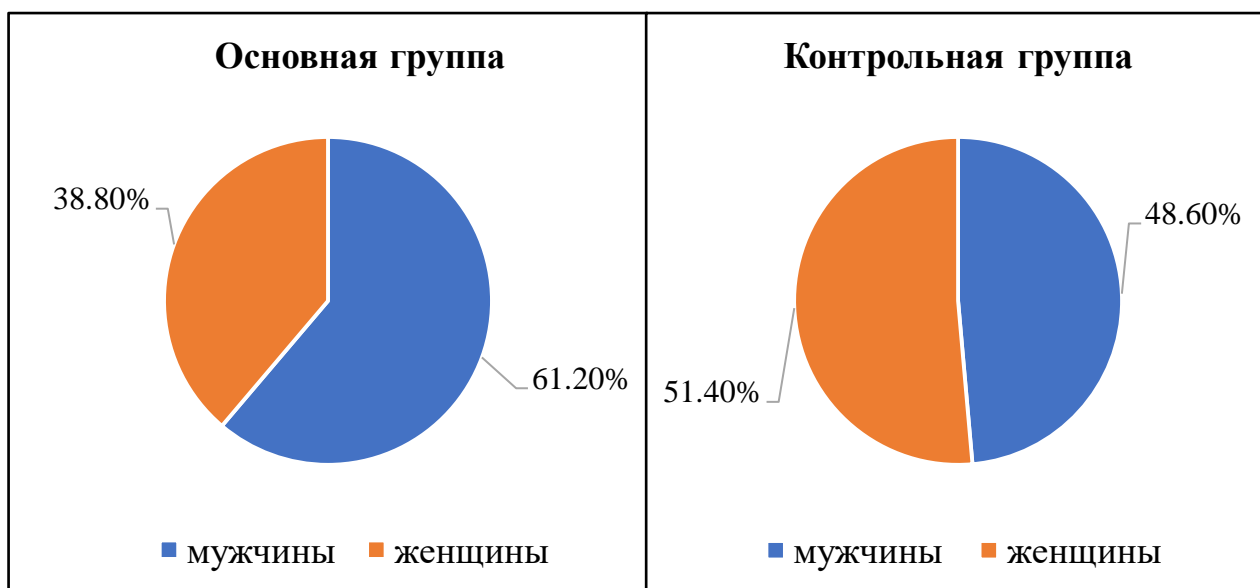


Рисунок 2.1 – Гендерное распределение пациентов, включенных в исследование

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 ($p \leq 0,13$). При этом в основной группе 205 (75%) – больные в возрасте 20-59 лет, т.е. относились к работоспособной возрастной группе (рисунок 2.2).

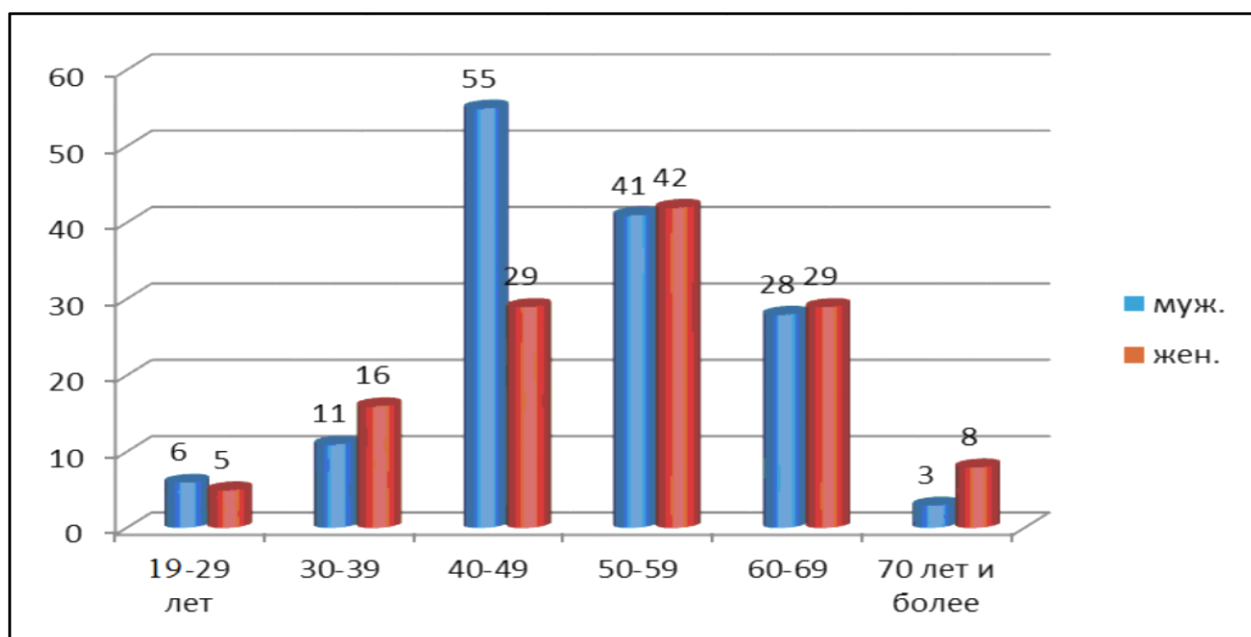


Рисунок 2.2 – Возрастные группы мужчин и женщин, больных уролитиазом (абс. числа)

Большая часть пациентов 196 (71,8%) обратились за помощью в экстренном порядке, 77 (28,2%) в плановом (рисунок 2.3).

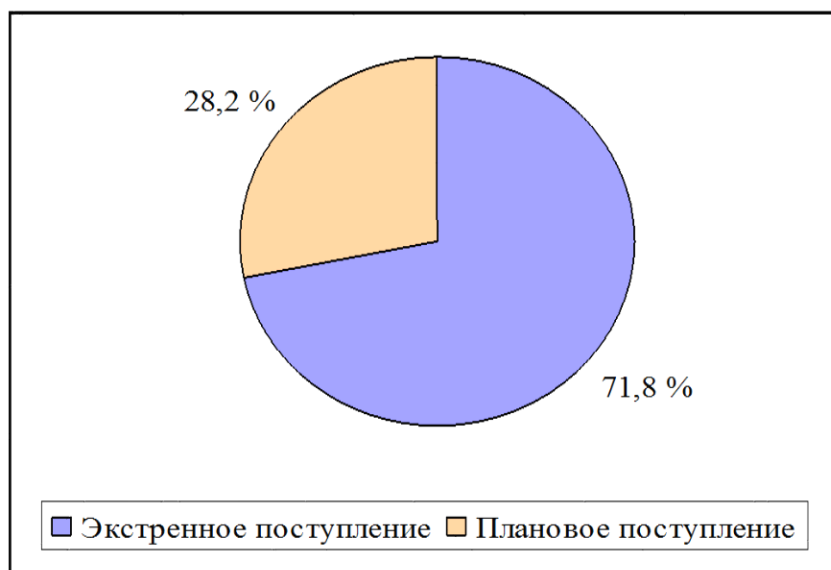


Рисунок 2.3 – Категории больных, включенных в исследование

У обследованных пациентов имели место различные клинические формы течения уролитиаза, сведения о которых представлены на рисунке 2.4.

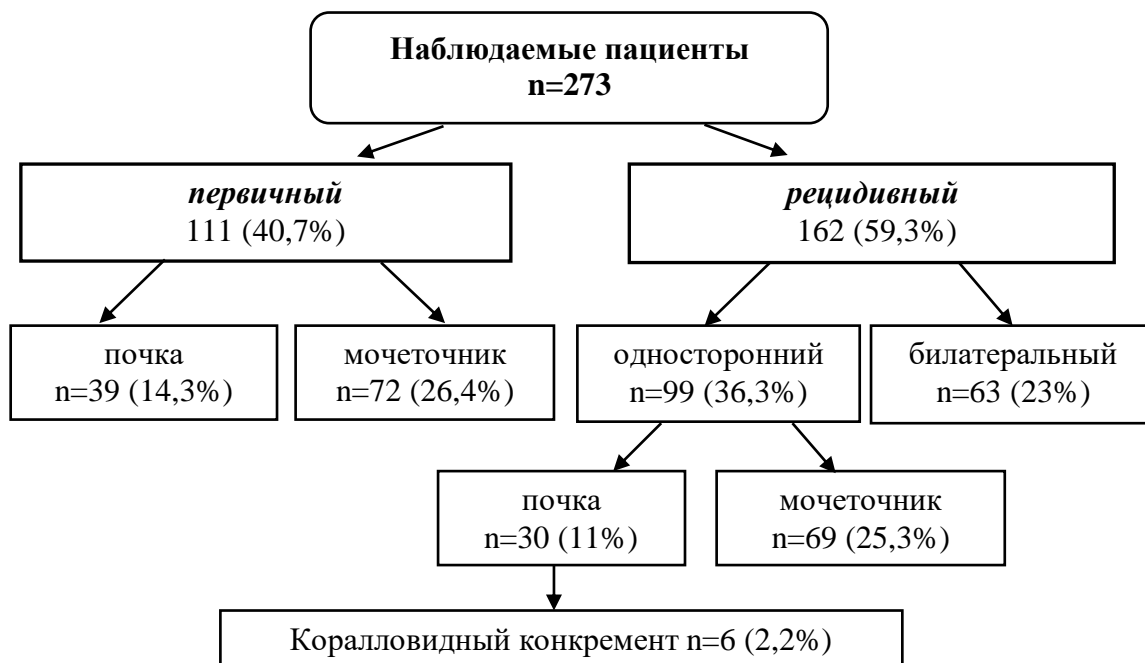


Рисунок 2.4 – Клинические формы мочекаменной болезни у 273 пациентов

Первичный уролитиаз 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 недостаточной эффективности проводимых мер метафилактики при мочекаменной болезни.

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.

Включенные в данное исследование больные имели различные типы минеральной структуры мочевого камня – 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.

У обследованных пациентов имелись сопутствующие заболевания, утяжеляющие течение мочекаменной болезни, что представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – 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%)

Продолжение таблицы 2.1

Сопутствующие заболевания	Абс. число	В том числе	
		мужчины	женщины
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%)

На основании данных анализа характера сопутствующих заболеваний (таблица 2.1) можно заключить, что из 4 наиболее часто встречающихся нозологических форм, 3 (ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь) – компоненты метаболического синдрома, который представляет современную глобальную проблему здравоохранения и ведущую причину смертности, особенно в экономически развитых странах. Следовательно, людей с метаболическим синдромом можно рассматривать как группу риска развития мочекаменной болезни.

Анализ также показал, что заболевания сердечно-сосудистой системы определялась чаще у лиц пожилого возраста, а ожирение и язвенная болезнь желудка у пациентов молодого и среднего возраста. Ожирение и желчнокаменная болезнь выявлялись чаще у женщин, а сердечно-сосудистая и бронхолегочная патология у мужчин. 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.

2.2 Дизайн исследования

Дизайн исследования включал основные этапы исследования, представленные в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Дизайн диссертационного исследования

№	Этапы исследования
1.	Изучение актуальности проблемы
2.	Определение цели и задач исследования, позиции исследователя
3.	Изучение и анализ литературных данных по данной проблеме
4.	Разработка протокола исследования
5.	Сбор и анализ данных по клинической характеристике исследуемых групп больных
6.	Микробиологический анализ мочи больных МКБ и здоровых лиц
7.	Исследование мочи и определение состояния комплексов БТХ
8.	Микробиологический и электронно-микроскопический анализ мочевых камней различного химического состава
9.	Формирование базы данных
10.	Статистическая обработка полученного материала
11.	Формулировка
12.	Проведение анализа и статистическая обработка полученных данных. Оценка полученных результатов
13.	Формулирование выводов и практических рекомендаций

Общее обследование, взятых для анализа пациентов осуществляли, придерживаясь основных положений разработанного нами протокола (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Протокол обследования больных

№	Этапы обследования пациентов
1.	<i>Основные данные о пациенте</i>
	Пол, возраст, жалобы, анамнез заболевания и жизни, состояние больного к моменту поступления в стационар
2.	<i>Клиническое обследование пациентов с уролитиазом</i>
	Проведение и анализ данных лабораторных и инструментальных исследований

Продолжение таблицы 2.3

№	Этапы обследования пациентов
3.	<i>Характеристика мочи у больных уролитиазом</i>
	Изучение инфицированности (микробиологическая характеристика) мочи, определение размеров комплексов БТХ
4.	<i>Характеристика мочевых камней</i>
	Определение химического состава мочевых камней, изучение их инфицированности (микробиологическая характеристика), исследование на наличие нанобактерий
5.	<i>Практически здоровые лица</i>
	Определение микробиологической характеристики мочи, определение размеров молекулы БТХ

Общеклиническое обследование больных мочекаменной болезнью осуществляли согласно общепринятым стандартам, и оно расширилось дополнительными методами исследования при клинических показаниях.

2.3 Методы исследования

Пациенты с мочекаменной болезнью, госпитализированные в урологический стационар, подвергались комплексному обследованию, включающему:

- сбор данных анамнеза, физикальный осмотр;
- лабораторные методы исследования крови (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение электролитов Na⁺, K⁺, Cl⁻);
- лабораторные исследования мочи (общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи).

Обследование больных также включало инструментальные методы:

Эхографическое исследование почек и мочевых путей выполнялось на ультразвуковых аппаратах Alpinion E-Cube 9 (Корея), Mindray DR-6600 (Китай) с использованием конвексного датчика с частотой от 3 до 7 МГц. Оценивали структуру паренхимы, изменение размеров почек, наличие неоднородных образований в синусе и паренхиме почек, изменение структуры паранефральной клетчатки.

Рентгенологические методы исследования включали: обзорный снимок мочевых путей, экскреторную урографию. За сутки до исследования проводилась специальная подготовка всех обследуемых пациентов, которая заключалась в прекращении приема газообразующих продуктов, прием активированного угля. Рентгеноконтрастное вещество вводилось в дозе 0,5 мл/кг, рентгенограммы выполнялись на 7, 15, 25, и 60 минутах. При отсутствии контрастирования чашечек и лоханок почек в течение одного часа применялась методика «отсроченных» снимков (через 2-4 часа и позднее). Исследования позволяли определить анатомо-морфологическую структуру чашечно-лоханочной системы, оценить нарушение уродинамики верхних мочевых путей, локализовать конкремент с определением его размеров. Рентгенологические исследования выполнялись на аппарате Carestream DRX Evolution (США).

Спиральная компьютерная томография проводилась на спиральном томографе Siemens Somatom Emotion (Германия). Выполнялась обзорная сканограмма охватывающая органы брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. На обзорной сканограмме (топограмме) в ряде случаев удавалось выявить конкремент. При этом внешний вид конкремента на сканограмме не отличался принципиальным образом от его изображения, полученного на обзорном рентгеновском снимке. Обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ «Tissue Volume» для выявления качественных и количественных характеристик камня (размер в различных плоскостях, объем, контур, структурность, плотность).

Бактериологический анализ мочи проводили с целью выявления степени бактериурии, а также для диагностики возбудителя инфекционного процесса в мочевыводящих путях у пациентов, особенно имеющих клинические проявления.

При заборе мочи и выполнении микробиологического исследования в лаборатории клиники, имеющей надлежащий сертификат качества, соблюдался общепринятый стандарт хода и трактовки результатов бактериологического исследования. При оценке полученных качественных и количественных результатов анализа мочи учитывали:

- степень бактериурии, используя общепринятые критерии (при бактериурии выше 10^4 микробных клеток в 1 мл мочи диагностировали инфекционно-воспалительный процесс в мочевых путях);
- вид обнаруженных микроорганизмов;
- антибиотикочувствительность бактерий.

Из специальных методов обследования были применены: 1) Для определения микробного пейзажа мочи и мочевых камней газовая хроматография – масс – спектрометрия (ГхМс); 2) Исследование состояния стабильности коллоидной системы мочи – методом динамического светорассеивания (ДСР), позволяющий определять размеры комплексов белка Тамма-Хорсфалла; 3) Определение химической структуры мочевых камней конкрементов методом рентгенофазного анализа (РФА); 4) Для обнаружения в структуре конкрементов наночастиц (нанобактерий) использована электронно-эмиссионная микроскопия конкрементов.

Для изучения микробиоты мочи и мочевых камней использовали метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Исследования проводили в сертифицированной (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010) лаборатории микробной хроматографии. Микробиоту мочи определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975С» (США). Метод масс-спектрометрии микробных маркеров впервые описан в 1987 году, с 1991 года в нашей стране используется для количественного анализа родового или видового состава микробиоты [98]. В основе метода лежит выявление

в анализируемой пробе свыше сотни микробных маркеров (клеточные липиды, альдегиды, спирты и стеролы) микробиоты человека, не прибегая к предварительному посеву на питательные среды. Извлечение из пробы высших жирных кислот с помощью химической процедуры, их разделение в капиллярной колонке на хроматографе высокого разрешения и анализ состава на масс-спектрометре лежит в основе метода. Масс-спектрометр снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, соединен в едином приборе с хроматографом. Анализ в общей сложности занимает 3 ч, 30 мин, в том числе 30 мин сам анализ и 3 ч пробоподготовка [97, 149]. Исходные данные – концентрация микробных маркеров и последующая реконструкция состава микробного сообщества.

Описание представителей микробиоценозов, обнаруживаемых методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии:

1. *Streptococcus mutans* – грамположительные, анаэробные бактерии. Являются обитателями в основном ротовой полости. В отдельных случаях входят в состав микст-инфекций, вызывающих воспалительные процессы мочеполовой системы.

2. *Ruminococcus* являются анаэробными бактериями. Не патогенны.

3. *Staphylococcus*. Чрезвычайно распространенные представители микробиоты человека. Как патогенные микроорганизмы они были идентифицированы одними из первых. Стафилококки вызывают множество заболеваний, в том числе инфекции мочевых путей.

4. *Lactococcus* (молочнокислые бактерии) – непатогенные бактерии, являющиеся нормальными обитателями кожи и слизистых человека. Однако, опубликован ряд тематических докладов, демонстрирующих потенциал этого вида микроорганизмов вызывать инфекцию в самых разных органах и системах.

5. Бактерии рода *Moraxella* – обитатели слизистых оболочек человека и животных. Бактерии могут вызывать респираторные инфекции, септицемии и негонококковые воспалительные заболевания нижних мочевых путей.

6. *Eubacterium* – родственные клостридиям контагии, являются условно-патогенными, имеют множество видов и штаммов, преимущественной зоной обитания является кишечник. Представители эубактерий за частую выступают в качестве основных возбудителей воспалительных процессов.

7. Клостридии относятся к нормальной микробиоте влагалища. При неблагоприятных условиях для организма женщины, снижении иммунитета в содружестве с другими комменсалами могут спровоцировать развитие инфекционно-воспалительных заболеваний.

8. *Fusobacterium*. Анаэробные, грамотрицательные бактерии родственные бактероидам. В 2011 г. бактерия была обнаружена в биоптатах при раке толстой кишки, а также выявлялась при неспецифическом язвенном колите. Хотя еще нет единой точки зрения, является ли этот микроорганизм причиной, или он просто процветает в среде создаваемой этими заболеваниями.

9. Актиномицеты (*Streptomyces*, *Nocardia*, *Rhodococcus* и др.) являются обычными обитателями желудочно-кишечного тракта и ротовой полости, однако при определенных условиях могут приобретать агрессивные свойства, вызывая развитие актиномикозов. Подтверждена их роль в развитии респираторных заболеваний, эндокардитов, неспецифических уретритов.

10. Стрептомицеты – почвенные актиномицеты, известны, как продуценты многих антибиотиков. Могут быть участниками многих воспалительных процессов в организме человека.

11. *Helicobacter pylori* – микроорганизм, хорошо известный участием в микробной этиологии язвенной болезни, в последнее время обнаруживается и в других органах. *Helicobacter pylori* обнаружен на эрозированной поверхности шейки матки (62,1%). Патогенность *H. pylori* известна: проникая через слизь, бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам, проникают в железы слизистой оболочки. ЛПС микроорганизмов способствует миграции нейтрофилов и развитию острого воспаления. Под действием бактериальной уреазы мочевины превращается в аммиак, повреждающий слизистую оболочку.

12. Микроскопические грибы (*Aspergillus*, *Candida*, *Mucor* и др.) инфицируют человека и животных, являются патогенами, вызывая отиты, язвенные поражения кожи (мицетомы). Неспецифическим маркером клинически значимых плесневых грибов являются стерины, а именно, эргостерол, кампестерол и ситостерол.

13. Вирус простого герпеса широко распространен среди населения. Вызывает поражение слизистых оболочек, губ, половых органов.

14. Вирус Эпштейна-Барр относится к семейству герпесвирусов. Очень распространен – свыше 90% взрослого населения являются его носителями.

Мочевые камни для анализа получали интраоперационно, либо после спонтанного их отхождения. При получении крупных конкрементов выполнялась фрагментация камней с обязательным забором на анализ центральной части конкремента. Полученный материал помещали в стерильный эппендорф, который затем отправляли в лабораторию. Мочу на исследование методом ГхМс брали у пациентов после выполнения тщательного туалета наружных половых органов. Для исследования брали среднюю порцию мочи в объеме 20 мл. Обязательным условием было получение биопробы до выполнения хирургического лечения, до назначения антибактериальной терапии.

Для определения состояния коллоидных свойств мочи с помощью метода динамического светорассеивания (ДСР) изучали размеры комплекса белка Тамма-Хорсфалла. Метод ДСР позволяет получать гистограммы распределения частиц по размерам в сложных биологических системах без предварительной подготовки биопробы, что позволяет сохранить нативные свойства материала. Метод основан на взаимодействии монохроматического когерентного излучения со светорассеивающими частицами исследуемой биологической жидкости [33]. Информация обо всех динамических процессах в изучаемой системе содержится в спектре флуктуаций света, рассеянного на частицах в растворе. Спектр флуктуаций фототока на выходе фотоприемника совпадает со спектром рассеянного света и описывается кривой Лоренца (лоренцианом). Полуширина лоренциана прямо пропорциональна коэффициенту диффузии – D , который, в свою очередь, по формуле Эйнштейна-Стокса связан с гидродинамическим радиусом частиц – R_h

[47]. Таким образом, можно не только получить информацию о размерах частиц, присутствующих в исследуемом образце, но и следить за динамикой образования и распада макромолекулярных комплексов [109]. Пример результата выполняемого исследования методом динамического светорассеивания при программируемом охлаждении пробы мочи представлен на рисунке 2.5, где обозначено место пересечения лучей фотопотока, отраженных от микрочастиц в растворе, что позволяет оценить размер молекулярных комплексов БТХ, а также время изменения оптической плотности исследуемого материала, что свидетельствует о литогенной активности мочи. Так у здоровых людей время холодовой реакции составляет более 20 минут, когда у больных МКБ время реакции сокращается до 5-10 минут. Для выполнения данного исследования мочу получали совместно с забором биопробы для выполнения исследования методом ГхМс с применением тех же правил забора биоматериала. Забор материала проводили строго до начала противомикробной, инфузионной терапии и хирургического лечения.

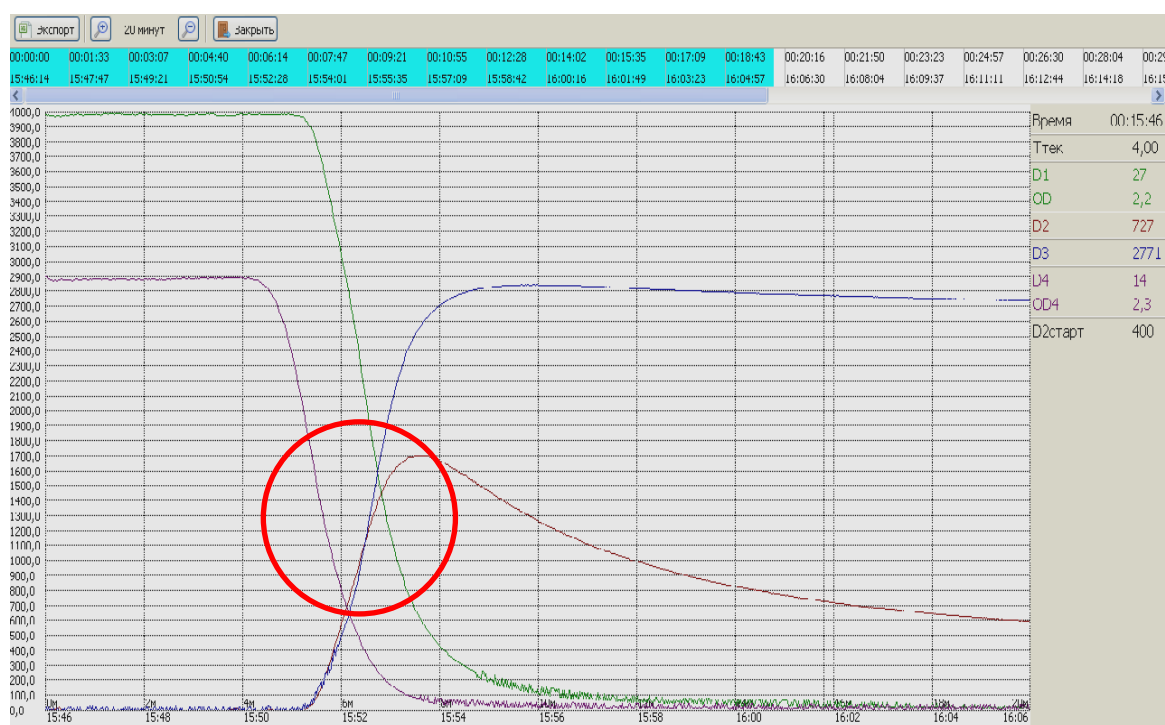


Рисунок 2.5 – Графики исследования мочи методом ДСР (пациент с МКБ)

С целью определения химического состава конкрементов использован метод рентгенофазного анализа (РФА), открытый в 1912 г. Лауэ и его сотрудниками.

Материал (мочевые камни) пациенты доставляли в лабораторию Helix самостоятельно. РФА позволяет идентифицировать различие фаз в их смеси по данным дифракционной картины образца. Метод обладает важным преимуществом – исследуемый материал находится в неизменном состоянии и результатом анализа является непосредственно определение вещества или его компонентов [69].

Микроструктуру мочевых камней на предмет выявления в них наночастиц изучали методом сканирующей электронной микроскопии на базе Центра коллективного пользования научного оборудования «Клеточные и молекулярные технологии изучения растений и грибов» Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН с использованием сканирующего электронного микроскопа Jeol JSM 6390LA (Япония). Сканирующая электронная микроскопия обладает рядом преимуществ в сравнении с другими методиками микроскопического анализа. В сравнении со стандартной световой микроскопией электронная отличается значимо большей разрешающей способностью, легкостью в интерпретации получаемых изображений (благодаря их трехмерной визуализации), относительно низкими требованиями к подготовке исследуемых проб. Метод электронной сканирующей микроскопии основан на формировании изображения с помощью электронов, испускаемых самим объектом. Такая эмиссия достигается путем бомбардировки электронами или ионами исследуемого образца с получением соответствующего телеизображения. Формирование изображения в эмиссионном электронном микроскопе происходит за счет того, что разные микроучастки пробы имеют различную скорость эмиссии электронов.

2.4 Методы математической обработки результатов

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.

ГЛАВА 3

ИНФЕКЦИОННЫЙ КОМПОНЕНТ И НАНОБАКТЕРИИ У БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ

3.1 Инфекционный профиль мочи у больных мочекаменной болезнью

При обследовании 273 больных с мочекаменной болезнью наиболее частой сопутствующей патологией определена хронический калькулёзный пиелонефрит. При этом на основании анамнестических данных заболевания и клинической картины из 273 пациентов у 145 (53,1%) больных были диагностированы инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей. На этапе первичной диагностики, для уточнения диагноза калькулёзного пиелонефрита, основывались на данные клинико-лабораторного и инструментального обследования, включая рентгенологическое, ультразвуковое исследования. Однако, при стандартном бактериологическом исследовании мочи 273 пациентов у 226 (82,8%) была выявлена инфекция мочевыводящих путей. Включенные в исследование пациенты имели разные формы клинического течения хронического пиелонефрита: у 131 пациента (57,9%) пиелонефрит был в латентной фазе воспаления, а 95 (42,1%) больных имели фазу ремиссии.

Применив стандартный бактериологический посев мочи (рисунок 3.1) у пациентов с калькулёзным 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. Серологические методы не дают возможность судить о микроорганизме, а лишь об ответной реакции

организма на него. Нашедшие в последнее десятилетие широкое применение ПЦР, гибридизации РНК и ДНК имеют достаточно значимое число ложноположительных результатов. На этом фоне в клинической практике, особенно при оценке микробиоты, все большую значимость приобретает метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГхМс), базирующийся на видоспецифичности высших жирных кислот клеточной стенки микроорганизмов или жирных альдегидов фосфолипидов.

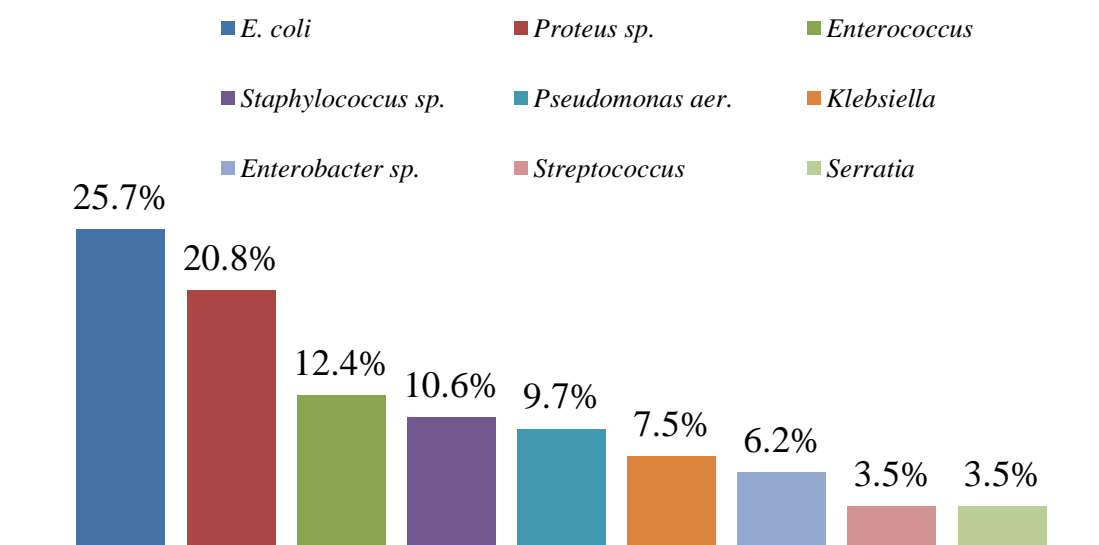


Рисунок 3.1 – Микробный спектр мочи больных МКБ, осложненной хроническим пиелонефритом в стадии латентного течения, по данным бактериологического посева (n=226)

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

В качестве примера в таблице 3.1 представлены данные анализа микробиоты мочи, пациента Е., 42 лет с диагнозом МКБ. Камень правой почки, за норму взяты показатели проб мочи лиц контрольной группы (n=35).

Таблица 3.1 – Микробиота мочи пациента Е., 42 лет. Диагноз: МКБ. Камень правой почки

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
Резидентные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
1		<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	591	39±12
2	Анаэроб	<i>Clostridium perfringens</i>	41	12±1
3		<i>Rhodococcus</i>	3817	53±13
4	Анаэроб	<i>Streptococcus mutans (анаэробн)</i>	244	105±6
5		<i>Nocardia asteroides</i>	887	44±15
6		<i>Actinomyces viscosus</i>	1827	81±23
7	Анаэроб	<i>Clostridium tetani</i>	126	31±19
8	Анаэроб	<i>Clostridium ramosum</i>	997	97±7
9		<i>Pseudonocardia</i>	1	268±87
10	Анаэроб	<i>Clostridium coccoides</i>	7741	197±44
11	Анаэроб	<i>Clostridium difficile</i>	912	68±17
12		<i>Propionibacterium spp.</i>	1854	41±17
13	Анаэроб	<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	534	0
14		<i>Bacillus megaterium</i>	2392	32±14
15	Анаэроб	<i>Prevotella</i>	0	21±12
16	Анаэроб	<i>Eggerthella lenta</i>	438	47±9
17	Анаэроб	<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	0	133±24
18		<i>Propionibacterium jensenii</i>	1854	78±19
19	Анаэроб	<i>Bacteroides fragilis</i>	248	11±2
20	Анаэроб	<i>Clostridium propionicum</i>	9	141±31
21		<i>Actinomyces</i>	1938	47±11
22		<i>Klebsiella</i>	1107	8±5
23		<i>Staphylococcus</i>	308	60±13
24	Анаэроб	<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	23178	34±5
25		<i>Butyrivibrio</i>	0	89±7
26		<i>Corineform CDC-group XX</i>	382	43±13

Продолжение таблицы 3.1

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
Транзиторные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
27		<i>Propionibacterium freundenreihii/Cl. subterminale</i>	1854	163±21
28		<i>Helicobacter pylori</i>	134	9±2
29		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	207	98±17
30		<i>Lactobacillus</i>	877	82±13
31		<i>Streptomyces</i>	0	95±28
32		<i>Bacteroides hypermegas</i>	98	0
33	Анаэроб	<i>Peptostreptococcus anaerobius 17642</i>	0	0
34		<i>Clostridium hystolyticum</i>	0	0
35		<i>Prevotella ruminicola</i>	0	0
36		<i>Bifidobacterium</i>	596	58±14
37		<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0
38		<i>Enterococcus</i>	0	0
39		<i>Bacillus cereus</i>	0	0
40		сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и др.)	0	0
41		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0
42		<i>Acinetobacter</i>	0	0
43		<i>Lactococcus</i>	0	0
44	Анаэроб	<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	299	0
45		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0
46		<i>Porphyromonas</i>	0	0
47		<i>Flavobacterium</i>	0	0
48		<i>Kingella</i> spp.	0	0
49		<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0	0
Микроскопические грибы			×10⁵ кл/г	
50		<i>Candida</i>	580	42±7
51		<i>Aspergillus</i> spp.	312	62±5

Продолжение таблицы 3.1

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
52		<i>Micromycetes spp. (кампестерол)</i>	463	113±69
53		<i>Micromycetes spp. (цитостерол)</i>	837	384±31
Вирусы			к.ед.	
54		<i>Herpes simplex</i>	343	143±6
55		<i>Эпштейна-Барр</i>	342	0
56		<i>Цитомегаловирус</i>	0	0
Патогенные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
57		<i>Neisseria spp.</i>	0	0
58		<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0
59		<i>Mycobacterium spp.</i>	0	0

Проанализировав эти показатели, можно констатировать, что микробный спектр биотопа мочевых путей представлен резидентными, транзиторными и факультативными микроорганизмами. При этом микробное число у большинства возбудителей значительно выше в пробах мочи пациентов с мочекаменной болезнью, особенно превалирует общее количество условно-патогенной микробиоты в основном за счет уровня анаэробов. Следует отметить повышение уровня *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, что можно расценивать как компенсаторные изменения с целью подавления патогенной биоты и поддержания кислой среды мочи за счет выделения молочной кислоты.

При статистической обработке клинико-анамнестических данных обследования 273 пациентов с уролитиазом показал наличие воспаления в мочевых путях у 145 пациентов (53,1%), при использовании бактериологического посева инфекционное присутствие установлено у 226 человек (82,8%), а при обследовании методом ГХМС инфекционное присутствие в мочевых путях обнаружено у всех 273 (100%) наблюдаемых больных (рисунок 3.2).

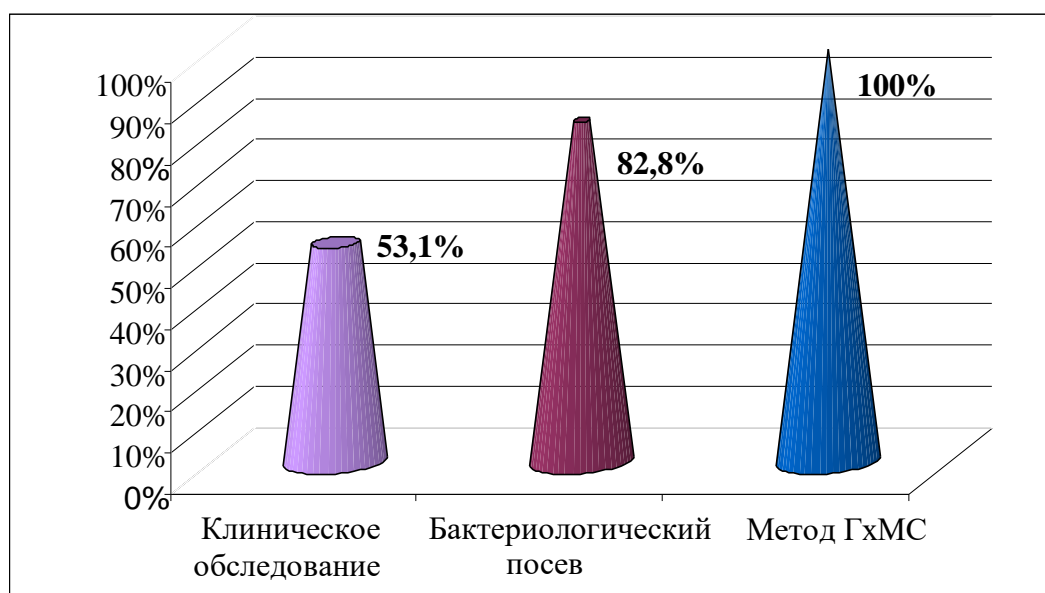


Рисунок 3.2 – Частота обнаружения инфекционно-воспалительной патологии МВП при применении различных методов обследования (n=273)

Методом ГхМс 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*) $3,5 \pm 0,8\%$, что представлено на рисунке 3.3.

Проведены исследования по изучению микробного сообщества мочи больных уролитиазом методом ГхМс, в качестве условной нормы взяты показатели мочи здоровых людей. Данные, полученные при изучении микробиоты мочи у больных уролитиазом в случаях использования ГхМс (таблица 3.2) показали значительные различия встречающихся представителей микроорганизмов в моче больных уролитиазом по количественным показателям в сравнении с здоровыми лицами (показатели нормы).

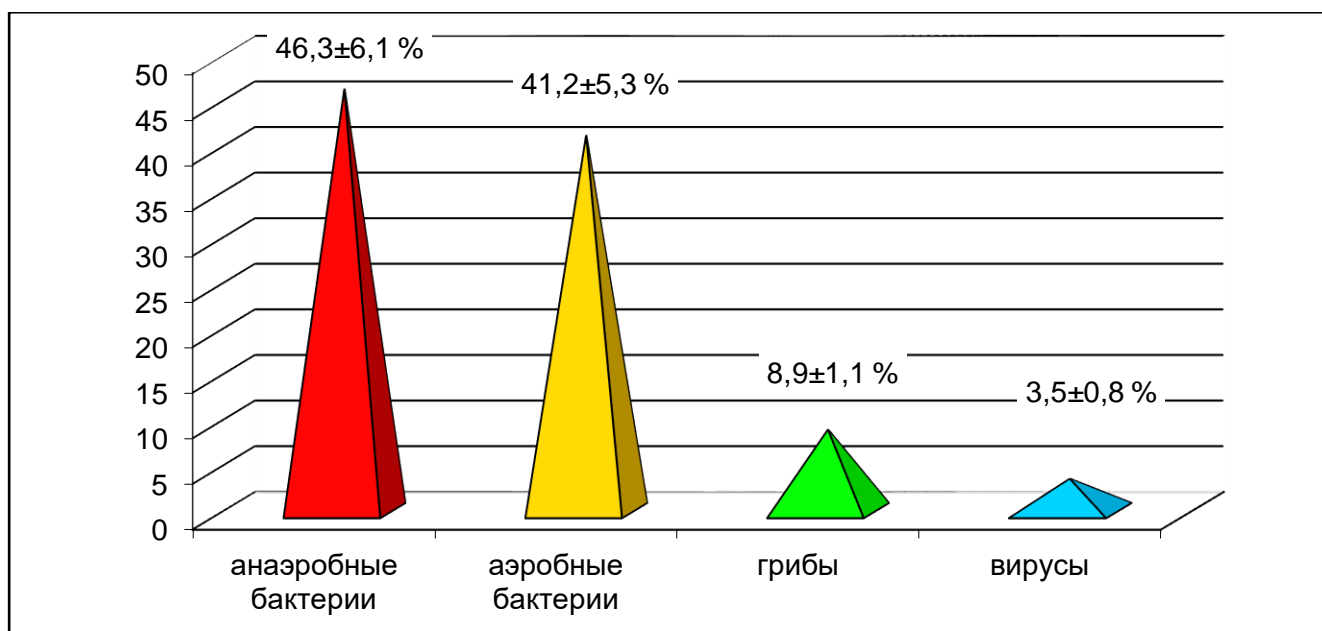


Рисунок 3.3 – Распределение микроорганизмов по видам в моче у больных уролитиазом (ГхМс)

Таблица 3.2 – Наиболее частые представители микробиоты мочи у больных уролитиазом, отличные по количественным показателям от нормы (ГхМс, n=273)

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%

Продолжение таблицы 3.2

Представитель микробной ассоциации	Абсолютное число «+» проб	Частота встречаемости
<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 lentum</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, когда энтерококки встречаются в 35,9 % проб. Обращает на себя внимание тот факт, что из 59 изучаемых маркеров микроорганизмов в моче здоровых людей не выявлено 23.

Представленные материалы свидетельствуют, что инфекционный фактор относится к постоянным спутникам уролитиаза, при этом инфекционно-воспалительная патология мочевыводящих путей, прежде всего, пиелонефрит, представлена бактериальной микробиотой. Полученная информация даёт основания считать, что рецидивы калькулезного пиелонефрита патогенетически может являться в виде эндогенной «дремлющей» инфекции.

3.2 Особенности микробного спектра мочи и мочевых камней у больных с различными метаболическими типами мочекаменной болезни

Сегодня нет единого мнения по вопросу первичности инфекционно-воспалительных поражений мочевыводящих путей, что может в значительной мере определить возникновение мочекаменной болезни. Существующие факты доказывают, что воспаление – результат нарушенного оттока мочи из почек, повышение внутрилоханочного давления с нарушением внутривисцеральной гемодинамики и форникальными рефлюксами.

Установив, что у всех пациентов мочекаменная болезнь протекает на фоне инфекционно-воспалительных поражений мочевыводящих путей, логическим продолжением нашего исследования была оценка сочетанного течения уролитиаза с инфекцией мочевыводящих путей.

Тип метаболических нарушений и химический состав мочевых камней является важным критерием в подходах диагностики и лечения уролитиаза, поэтому мы определили химический состав конкрементов, отошедших самостоятельно или полученных в результате хирургического лечения у 273 исследованных больных (рисунок 3.4).

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% (таблица 3.3). Необходимо отметить, что на долю кальцийсодержащих камней приходится 82% случаев.

По литературным данным сегодня устанавливают связь инфекционного фактора только с некоторыми типами минерального состава мочевых камней – формирование фосфатных камней, к которым, в частности относятся струвитные камни, являющихся кальциевыми солями фосфорной кислоты, как полагают, обусловлено инфекционными заболеваниями, протекающими в мочевыводящих путях.

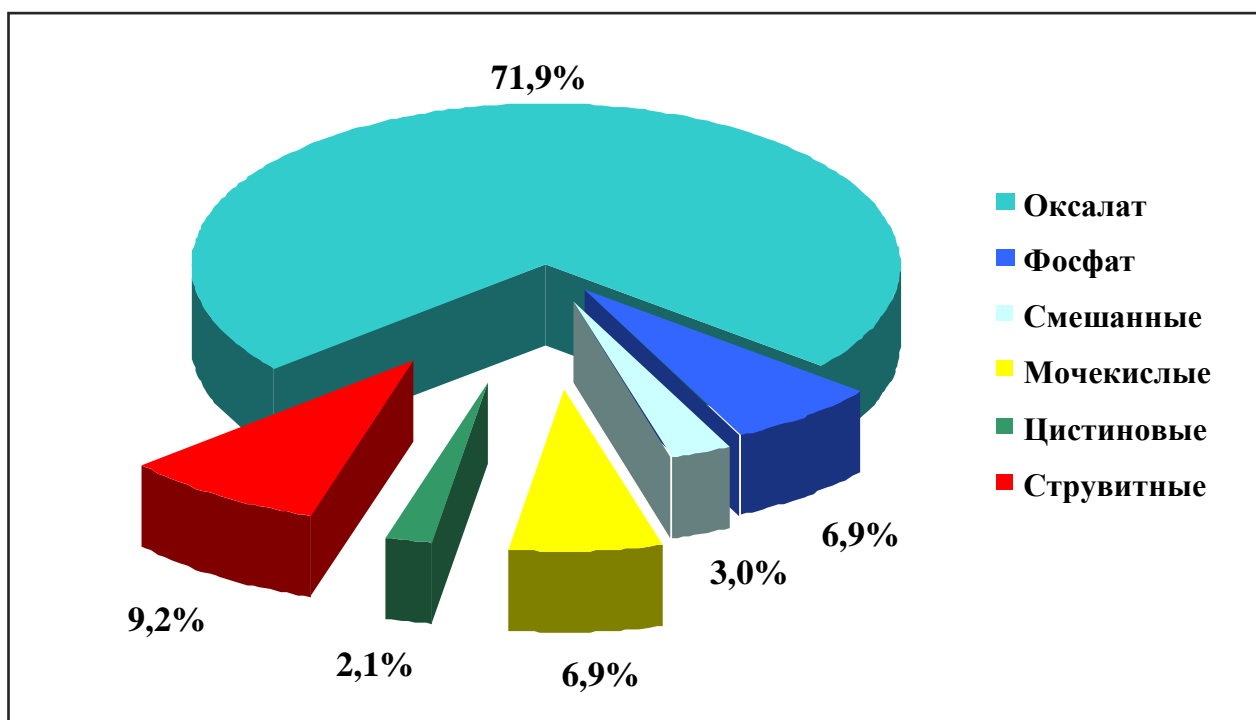


Рисунок 3.4 – Химический состав исследуемых мочевых камней

Таблица 3.3 – Распределение пациентов по минеральному составу удаленных конкрементов

Метаболический тип камнеобразования	Число пациентов	%%
Оксалатный уролитиаз	196	71,9
Струвитный уролитиаз	25	9,2
Фосфатный уролитиаз	19	6,9
Уратный уролитиаз	19	6,9
Смешанный уролитиаз	8	3,0
Цистиновый уролитиаз	6	2,1
Всего	273	100

Проведенное изучение микробиоты мочевых камней, полученных у исследуемых пациентов, свидетельствует о первичности микробного присутствия в конкрементах.

В таблице 3.4 представлены данные анализа микробиоты струвитного мочевого камня, полученного при операции (перкутанной нефролитотомии)

у пациента Е., 67 лет с диагнозом МКБ. Коралловидный (струвитный) конкремент левой почки.

Таблица 3.4 – Микробиота мочи и струвитного мочевого камня пациентки Е., 67 лет. Диагноз: МКБ. Коралловидный (струвитный) конкремент левой почки

№	Анаэробы	Микроорганизм	Камень	Моча
Резидентные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
1		<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	805	607
2	Анаэроб	<i>Clostridium perfringens</i>	4990	54
3		<i>Rhodococcus</i>	69	39
4	Анаэроб	<i>Streptococcus mutans (анаэробн)</i>	398	238
5		<i>Nocardia asteroides</i>	914	821
6		<i>Actinomyces viscosus</i>	1827	308
7	Анаэроб	<i>Clostridium tetani</i>	4514	123
8	Анаэроб	<i>Clostridium ramosum</i>	8991	750
9	Анаэроб	<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	1699	494
10		<i>Klebsiella</i>	1107	41
11		<i>Staphylococcus</i>	566	89
Транзиторные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
12		<i>Helicobacter pylori</i>	134	17
13		<i>Lactobacillus</i>	2377	921
14		<i>Bifidobacterium</i>	991	634
15		<i>Enterococcus</i>	97197	1148
16		сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и пр.)	0	0
17	Анаэроб	<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	14093	815
Микроскопические грибы			×10⁵ кл/г	
18		<i>Candida</i>	1190	462
19		<i>Aspergillus spp.</i>	1293	306
20		<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол)	1272	272
21		<i>Micromycetes spp.</i> (ситостерол)	1234	190

Продолжение таблицы 3.4

№	Анаэробы	Микроорганизм	Камень	Моча
Вирусы			к.ед.	
22		<i>Herpes simplex</i>	522	269
23		Эпштейна-Барр	3719	273

Отличительной особенностью струвитных мочевого камня по данным ГХМС можно выделить, что микробный титр микроорганизмов в струвитных камнях отличаются крайне высокими показателями. В структуре представленного камня доминируют транзиторные (*Enterococcus*, *Eubacterium lentum* группы А) и факультативные микроорганизмы (вирусы, грибы). Так же следует отметить повышение уровня *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, при этом уровень титра лактопродуцентов в струвитных камнях превышает выделенный титр в структуре мочевого камня другого минерального состава.

В таблице 3.5 представлены данные анализа микробиоты оксалатного мочевого камня, полученного в результате операции контактной уретеролитотрипсии у пациентки М., 63 лет с диагнозом МКБ. Камень нижней 1/3 правого мочеточника.

Таблица 3.5 – Микробиота мочи и оксалатного мочевого камня пациентки М., 61года. Диагноз: МКБ. Камень нижней 1/3 правого мочеточника

№	Анаэробы	Микроорганизм	Камень	Моча
Резидентные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
1		<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	674	573
2	Анаэроб	<i>Clostridium perfringens</i>	5986	24
3		<i>Rhodococcus</i>	1018	62
4	Анаэроб	<i>Streptococcus mutans (анаэробн)</i>	355	232
5		<i>Nocardia asteroides</i>	804	822

Продолжение таблицы 3.5

№	Анаэробы	Микроорганизм	Камень	Моча
6		<i>Actinomyces viscosus</i>	819	101
7	Анаэроб	<i>Clostridium tetani</i>	5113	118
8	Анаэроб	<i>Clostridium ramosum</i>	7996	803
9	Анаэроб	<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	1556	378
10		<i>Klebsiella</i>	245	4
11		<i>Staphylococcus</i>	533	181
Транзиторные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
12		<i>Helicobacter pylori</i>	302	278
13		<i>Lactococcus</i>	1129	344
14		<i>Bifidobacterium</i>	803	601
15		<i>Enterococcus</i>	0	0
16		сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и пр.)	0	0
17	Анаэроб	<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	3638	140
Микроскопические грибы			×10⁵ кл/г	
18		<i>Candida</i>	1168	473
19		<i>Aspergillus spp.</i>	1448	302
20		<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол)	463	102
21		<i>Micromycetes spp.</i> (ситостерол)	837	101
Вирусы			к.ед.	
22		<i>Herpes simplex</i>	497	303
23		Эпштейна-Барр	3216	379

По данным результата ГхМс оксалатного камня можно сделать вывод, что микробная структура оксалатных камней отличается высокими показателями резидентных представителей биотопа. В структуре представленного камня 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.

В таблице 3.6 представлены данные анализа микробиоты уратного мочевого камня, полученного в результате операции контактной уретеролитотрипсии у пациента Я., 52 лет с диагнозом МКБ. Камень средней 1/3 левого мочеточника.

Таблица 3.6 – Микробиота мочи и уратного мочевого камня пациентки М., 62 лет. Диагноз: МКБ. Камень нижней 1/3 правого мочеточника

№	Анаэробы	Микроорганизм	Камень	Моча
Резидентные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
1		<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	804	619
2	Анаэроб	<i>Clostridium perfringens</i>	4973	51
3		<i>Rhodococcus</i>	458	215
4	Анаэроб	<i>Streptococcus mutans (анаэробн)</i>	437	220
5		<i>Nocardia asteroides</i>	899	762
6		<i>Actinomyces viscosus</i>	1695	647
7	Анаэроб	<i>Clostridium tetani</i>	4504	130
8	Анаэроб	<i>Clostridium ramosum</i>	8993	742
9	Анаэроб	<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	1671	494
10		<i>Klebsiella</i>	124	11
11		<i>Staphylococcus</i>	272	194
Транзиторные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
12		<i>Helicobacter pylori</i>	120	81
13		<i>Lactobacillus</i>	1005	837
14		<i>Bifidobacterium</i>	761	549
15		<i>Enterococcus</i>	0	0
16		<i>Сем. Enterobacteriaceae (E.coli и пр.)</i>	0	0
17	Анаэроб	<i>Eubacterium lentum (группы А)</i>	1386	211
Микроскопические грибы			×10⁵ кл/г	
18		<i>Candida</i>	1201	471
19		<i>Aspergillus spp.</i>	1216	294

Продолжение таблицы 3.6

№	Анаэробы	Микроорганизм	Камень	Моча
20		<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол)	1077	343
21		<i>Micromycetes spp.</i> (ситостерол)	1816	295
Вирусы			к.ед	
22		<i>Herpes simplex</i>	554	305
23		Эпштейна-Барр	3348	281

Проанализировав эти показатели, можно заключить, что микробиота уратных мочевого камня 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.

Проведенные исследования позволили выделить спектр наиболее часто встречающихся представителей микробного сообщества в камнях у больных уролитиазом, имеющих выраженные отклонения (таблица 3.7).

Из представленного материала следует, что микробиота мочевого камня, по данным исследования методом ГХМС, представлена аэробными и анаэробными бактериями, вирусами и грибами. Инфраструктура микробиоты конкрементов, независимо от их химической структуры, представлена резидентными (стрепто- и стафилококки, клостридии) и транзиторными микроорганизмами (вирусы, бифидобактерии, грибы). Следует отметить, что в мочевого 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 мочевого камня пациентов с уролитиазом идентичны, но отмечаются существенные отличия по количественным характеристикам.

Таблица 3.7 – Наиболее часто встречающиеся представители микробиоты в камнях у 273 больных МКБ, имеющие отклонение по количественным показателям

Представитель микробной ассоциации	Абсолютное число «+» проб	Частота встречаемости
<i>Clostridium (perfringens, ramosum, tetani)</i>	207	75,8%
<i>Streptococcus mutans</i>	183	67,0%
<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	175	64,1%
<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	142	52,0%
Вирус Эпштейна-Барр	139	50,9%
<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол, ситостерол)	131	47,9%
<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	126	46,2%
<i>Candida</i>	124	45,4%
<i>Aspergillus spp.</i>	120	43,9%
<i>Bifidobacterium</i>	112	41,0%
Вирус простого герпеса	110	40,3%
<i>Rhodococcus</i>	107	39,2%
Лактобактерии (<i>Lactococcus, Lactobacillus</i>)	106	38,8%
<i>Nocardia asteroides</i>	101	37,0%
<i>Enterococcus</i>	96	35,2%
<i>Helicobacter pylori</i>	87	31,9%
<i>Actinomyces viscosus</i>	85	31,1%
<i>Klebsiella</i>	84	30,8%
<i>Staphylococcus</i>	79	28,9%

Количественная характеристика микробиоты разнится 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.

3.3 Наночастицы (нанобактерии) в мочевых конкрементах

Исследования N. Ciftcioglu, A. Pelttari, E. Kajander (1997) установили, что нанобактерии, обнаруживаемые в организме человека и животных, способны к кальцификации, но так как в них из-за малых размеров нет белков и нуклеиновых кислот, то размножение идет типичным ростом минеральных кристаллов [168]. С развитием в последние десятилетия более совершенных методов диагностики, исследователи обратили внимание на присутствие в моче больных уролитиазом грамотрицательных, фильтрующихся (размер 0,2-0,5 мкм), бактериоподобных частиц с различным количеством покрытия из карбонатного апатита, получивших название сначала «нанобактерии» позже – «наночастицы», которые причисляют к структурам, формирующим мочевые камни [26].

Для определения роли наночастиц в структуре мочевых конкрементов у обследованных нами пациентов методом электронно-эмиссионной микроскопии были исследованы 107 мочевых камней различного минерального состава. Изучению подверглись 41 (38,3%) оксалатных камня, 25 (23,3%) – струвитных, 22 (20,6%) – фосфатных, 19 (17,7%) – уратных. Данные о присутствии наночастиц в исследованных конкрементах отражены в таблице 3.8.

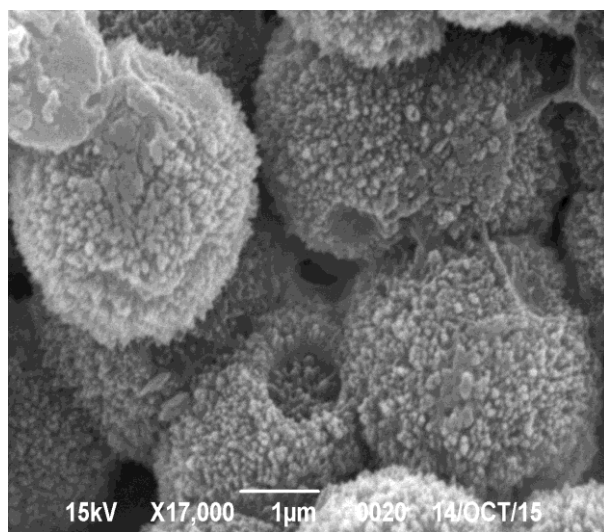
Таблица 3.8 – Данные исследования присутствия наночастиц в мочевых камнях различного минерального состава по данным электронно-эмиссионной микроскопии (n=107)

Минеральный состав	Число исследований	Число «+» проб	%
Оксалаты	41 (37,3%)	41	100
Струвиты	25 (23,3%)	25	100

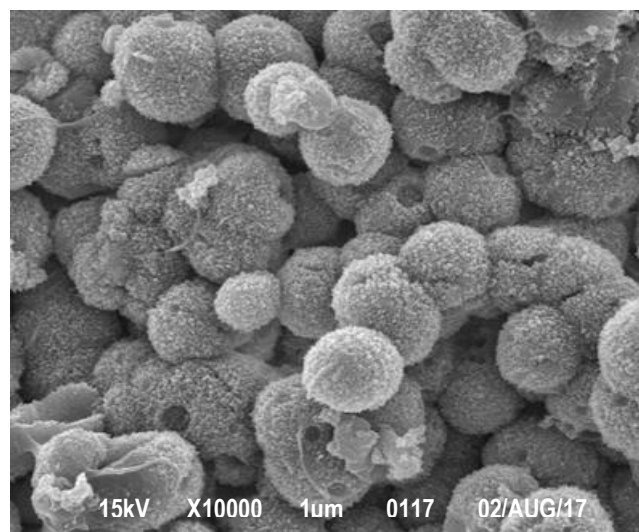
Продолжение таблицы 3.8.

Фосфаты	22 (20,6%)	22	100
Ураты	19 (17,7%)	19	100
ВСЕГО	107	107	100

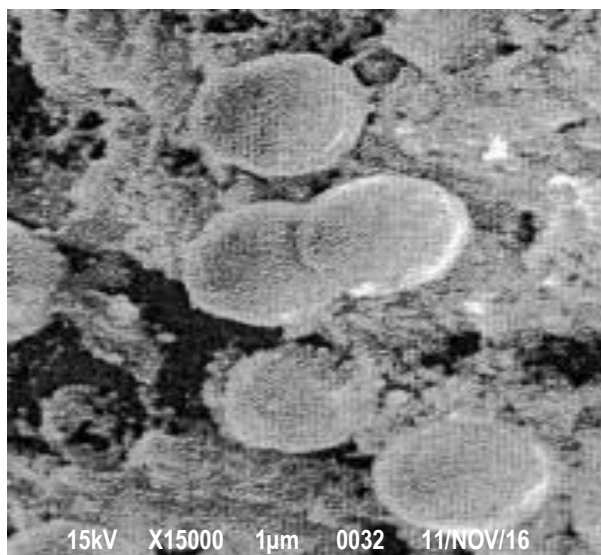
Полученные при помощи электронно-эмиссионной микроскопии мочевых камней данные свидетельствуют о том, что в их составе присутствуют наночастицы, независимо от разнородности минерального состава конкремента. (рисунок 3.5). Отмечена особенность строения мочевого кристалла вне зависимости от химической структуры – кристаллы имеют так называемое ядро, окруженное оболочкой различной толщины.



Оксалатный камень (n=41)
×17 000 15 kV



Струвитный камень (n=25)
×10 000 15 kV



Фосфатный камень (n=22)
×15 000 15kV



Уратный камень (n=19)
×15 000 15kV

Рисунок 3.5 – Наночастицы в мочевых камнях (n=107)

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».

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА СТАБИЛЬНОСТЬ КОЛЛОИДНОЙ СИСТЕМЫ МОЧИ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов, которые участвуют во всех физиологических и патологических процессах. Понимание роли микробиоты во многих реакциях организма фактически изменило современные представления о патогенезе целого ряда воспалительных заболеваний. Сохранение здоровья мочевых путей при контакте с микробами зависит от взаимодействия микро– и макроорганизма друг на друга, направленного на формирование структуры нормального микробиома, а не воспаления. Сейчас известно, что микробиота способна быстро изменять свой количественный и качественный видовой состав под влиянием экзо- и эндогенных факторов, что открывает возможности перспектив персонифицированной медицины, так как можно повлиять на микробиоту проблемных участков микробиома человека. Возможно, некоторые ответы на нерешенные вопросы патогенеза и патогенетической терапии больных с мочекаменной болезнью, найдут ответ в расшифровке особенностей нарушения микробиома, в частности в микробиоте мочи.

4.1 Структура микробиоты и общая микробная нагрузка в моче у больных с различными формами уролитиаза

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

об общей микробной нагрузке у 273 обследованных больных уролитиазом представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Уровень ОМН мочи у больных уролитиазом (n=273) с различным минеральным составом конкрементов и группы контроля (n=35) по данным ГхМс

Минеральный состав	Число пациентов	%%	Уровень ОМН $\times 10^5$ кл/г	p
Контрольная группа	35	100	2362 \pm 112	<0,001
Струвитный	25	9,2	61822 \pm 4034	<0,001
Фосфатный	19	6,9	56391 \pm 8794	<0,001
Смешанный	8	3,0	53390 \pm 12114	>0,05
Оксалатный	196	72,0	49593 \pm 14422	>0,05
Уратный	19	6,9	44712 \pm 18293	>0,05
Цистиновый	6	2,0	18229 \pm 6012	>0,05

При анализе ОМН в моче у исследуемых пациентов, определено, что у больных с различным по химическому составу конкрементов уровень общей микробной нагрузки значительно варьирует, существенно превышая эти показатели в сравнении с показателями людей контрольной группы (таблица 4.1). 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», во вторую группу пациентов с «рецидивирующим уролитиазом» (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Распределение пациентов по характеру течения заболевания

Характер течения заболевания	Число пациентов
Первичный уролитиаз	111 (40,7%)
Рецидивирующий уролитиаз	162 (59,3%)
Всего	273

По данным хромато-масс-спектрометрического анализа 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 ($p < 0,001$) (рисунок 4.1). Очевидно, что микробиота мочевого тракта зависит от функциональной активности неспецифических защитных факторов эндотелия, агрессии факторов патогенности микроорганизмов, взаимодействию микро- и макроорганизма в отношении элиминации уропатогенов. Ряд механизмов поддержания гомеостаза биотопа мочевого тракта при взаимодействии с уропатогенами раскрыты, многие нам еще

не известны. Были проведены уточняющие исследования для определения характерных качественных изменений микробиоты мочи у пациентов с различными формами клинического течения уролитиаза.

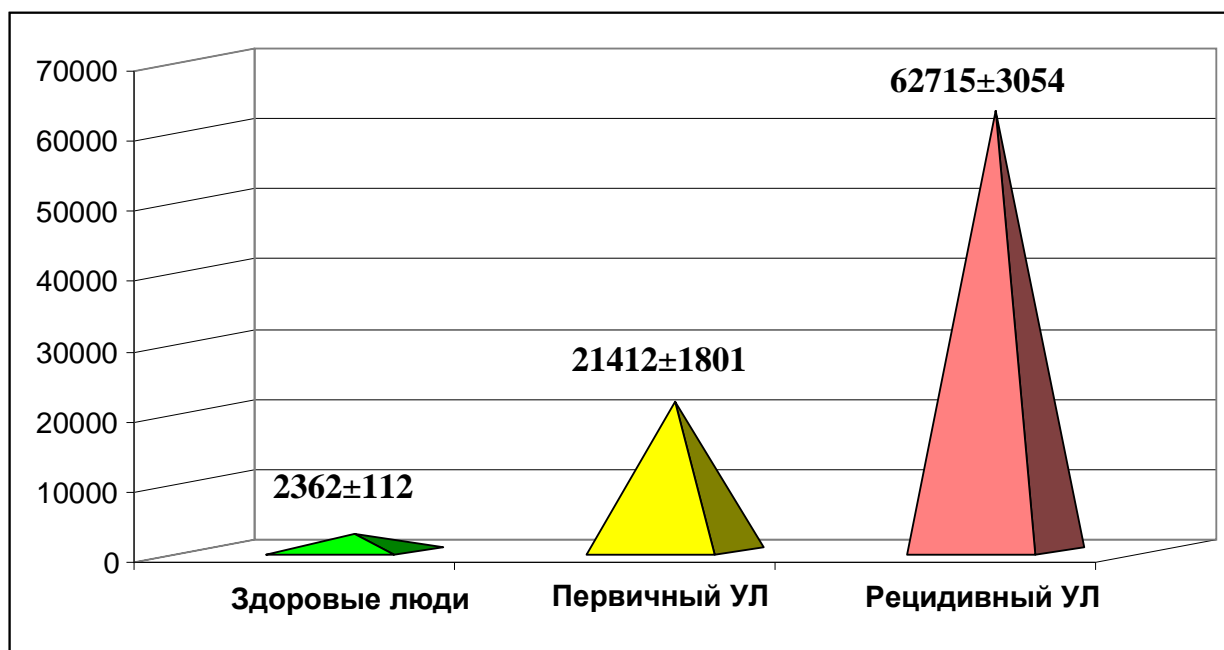


Рисунок 4.1 – Уровень общей микробной нагрузки в моче при первичном и рецидивном течении уролитиаза (×10⁵ кл/г)

В таблице 4.3 представлены данные анализа микробиоты мочи пациентки М., 63 лет с диагнозом МКБ. Первичный (оксалатный) уролитиаз. Камень правого мочеточника.

Таблица 4.3 – Микробиота мочи пациентки М., 49 лет. Диагноз: МКБ. Первичный оксалатный уролитиаз. Камень правого мочеточника

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
Резидентные микроорганизмы			×10 ⁵ кл/г	
1		<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	265	39±12
2	Анаэроб	<i>Clostridium perfringens</i>	24	12±1

Продолжение таблицы 4.3

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
3		<i>Rhodococcus</i>	66	53±13
4	Анаэроб	<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробн)	132	105±6
5		<i>Nocardia asteroides</i>	182	44±15
6		<i>Actinomyces viscosus</i>	101	81±23
7	Анаэроб	<i>Clostridium tetani</i>	118	31±19
8	Анаэроб	<i>Clostridium ramosum</i>	388	97±7
9		<i>Pseudonocardia</i>	519	268±87
10	Анаэроб	<i>Clostridium coccoides</i>	411	197±44
11	Анаэроб	<i>Clostridium difficile</i>	82	68±17
12		<i>Propionibacterium spp.</i>	56	41±17
13	Анаэроб	<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	398	0
14		<i>Bacillus megaterium</i>	43	32±14
15	Анаэроб	<i>Prevotella</i>	32	21±12
16	Анаэроб	<i>Eggerthella lenta</i>	54	47±9
17	Анаэроб	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	221	133±24
18		<i>Propionibacterium jensenii</i>	0	78±19
19	Анаэроб	<i>Bacteroides fragilis</i>	0	11±2
20	Анаэроб	<i>Clostridium propionicum</i>	0	141±31
21		<i>Actinomyces</i>	51	47±11
22		<i>Klebsiella</i>	4	8±5
23		<i>Staphylococcus</i>	181	60±13
24	Анаэроб	<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	8	34±5
25		<i>Butyrivibrio</i>	50	89±7
26		<i>Corineform CDC-group XX</i>	44	43±13
Транзиторные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
27		<i>Propionibacterium freundenreihii/ Cl. Subterminale</i>	892	163±21
28		<i>Helicobacter pylori</i>	278	9±2

Продолжение таблицы 4.3

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
29		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	98±17
30		<i>Lactobacillus</i>	599	82±13
31		<i>Streptomyces</i>	117	95±28
32		<i>Bacteroides hypermegas</i>	86	0
33	Анаэроб	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	60	0
34		<i>Clostridium hystolyticum</i>	0	0
35		<i>Prevotella ruminicola</i>	0	0
36		<i>Bifidobacterium</i>	201	58±14
37		<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0
38		<i>Enterococcus</i>	0	0
39		<i>Bacillus cereus</i>	0	0
40		сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и др.)	0	0
41		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0
42		<i>Acinetobacter</i>	0	0
43		<i>Lactococcus</i>	344	0
44	Анаэроб	<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	140	0
45		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0
46		<i>Porphyromonas</i>	0	0
47		<i>Flavobacterium</i>	0	0
48		<i>Kingella</i> spp.	0	0
49		<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0	0
Микроскопические грибы			×10⁵ кл/г	
50		<i>Candida</i>	173	42±7
51		<i>Aspergillus</i> spp.	302	62±5
52		<i>Micromycetes</i> spp. (кампестерол)	102	113±69
53		<i>Micromycetes</i> spp. (цитостерол)	101	384±31
Вирусы			к.ед.	
54		<i>Herpes simplex</i>	203	143±6

Продолжение таблицы 4.3

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
55		<i>Эпитейна-Барр</i>	179	0
56		<i>Цитомегаловирус</i>	0	0
Патогенные микроорганизмы			кл/г $\times 10^5$	
57		<i>Neisseria spp.</i>	18	0
58		<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0
59		<i>Mycobacterium spp.</i>	0	0
Общая микробная нагрузка (ОМН)			Проба	Норма
			19782	2362 \pm 112

Из которой следует, что общая микробная нагрузка мочи у пациента с первичным оксалатным уролитиазом отличается от контрольных показателей более чем в 8 раз. Вместе с этим, можно отметить, что *Eubacterium/Cl. coccoides*, который в пробах здоровых людей не встречается, при уролитиазе его показатель равняется 398×10^5 кл/г, а анаэроб *Lactococcus* – 344×10^5 кл/г, что может иметь диагностическое значение в сложных случаях прогнозирования рецидивного камнеобразования. Вместе с этим, некоторые показатели биотопа мочи, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Porphyromonas*, *Flavobacterium*, *Kingella spp.*, *Streptomyces farmamarensis*, вообще не определялись в исследуемых пробах, также как и анаэробы – *Campylobacter mucosalis*, *Enterococcus*, *Bacillus cereus*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli* и *np.*), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*. Это даёт основание полагать, что спектр микробиоты, вместе с общей микробной нагрузкой следует рассматривать как фактор, определяющий характер камнеобразования.

В таблице 4.4 представлены данные микробиоты мочи, полученной интраоперационно, у пациента А., 41 года с диагнозом МКБ. Рецидивный (фосфатный) уролитиаз. Конкремент левого мочеточника.

Таблица 4.4 – Микробиота мочи пациент К., 46 лет. Диагноз: МКБ. Рецидивный фосфатный уролитиаз. Камень левого мочеточника

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
Резидентные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
1		<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	599	39±12
2	Анаэроб	<i>Clostridium perfringens</i>	40	12±1
3		<i>Rhodococcus</i>	365	53±13
4	Анаэроб	<i>Streptococcus mutans (анаэробн)</i>	239	105±6
5		<i>Nocardia asteroides</i>	867	44±15
6		<i>Actinomyces viscosus</i>	1215	81±23
7	Анаэроб	<i>Clostridium tetani</i>	120	31±19
8	Анаэроб	<i>Clostridium ramosum</i>	871	97±7
9		<i>Pseudonocardia</i>	133	268±87
10	Анаэроб	<i>Clostridium coccoides</i>	2242	197±44
11	Анаэроб	<i>Clostridium difficile</i>	483	68±17
12		<i>Propionibacterium spp.</i>	0	41±17
13	Анаэроб	<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	543	0
14		<i>Bacillus megaterium</i>	0	32±14
15	Анаэроб	<i>Prevotella</i>	34	21±12
16	Анаэроб	<i>Eggerthella lenta</i>	197	47±9
17	Анаэроб	<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	114	133±24
18		<i>Propionibacterium jensenii</i>	0	78±19
19	Анаэроб	<i>Bacteroides fragilis</i>	0	11±2
20	Анаэроб	<i>Clostridium propionicum</i>	157	141±31
21		<i>Actinomyces</i>	298	47±11
22		<i>Klebsiella</i>	145	8±5
23		<i>Staphylococcus</i>	302	60±13
24	Анаэроб	<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0	34±5
25		<i>Butyrivibrio</i>	0	89±7
26		<i>Corineform CDC-group XX</i>	0	43±13

Продолжение таблицы 4.4

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
Транзиторные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
27		<i>Propionibacterium freundenreihii</i> / <i>Cl. subterminale</i>	1815	163±21
28		<i>Helicobacter pylori</i>	98	9±2
29		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	113	98±17
30		<i>Lactobacillus</i>	1005	82±13
31		<i>Streptomyces</i>	0	95±28
32		<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0
33	Анаэроб	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	12	0
34		<i>Clostridium hystolyticum</i>	0	0
35		<i>Prevotella ruminicola</i>	0	0
36		<i>Bifidobacterium</i>	576	58±14
37		<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0
38		<i>Enterococcus</i>	0	0
39		<i>Bacillus cereus</i>	97	0
40		сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и др.)	0	0
41		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0
42		<i>Acinetobacter</i>	0	0
43		<i>Lactococcus</i>	218	0
44	Анаэроб	<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	215	0
45		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0
46		<i>Porphyromonas</i>	0	0
47		<i>Flavobacterium</i>	0	0
48		<i>Kingella</i> spp.	0	0
49		<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0	0
Микроскопические грибы			×10⁵ кл/г	
50		<i>Candida</i>	503	42±7
51		<i>Aspergillus</i> spp.	301	62±5

Продолжение таблицы 4.4

№	Анаэробы	Микроорганизм	Проба	Контроль (n=35)
52		<i>Micromycetes spp. (кампестерол)</i>	371	113±69
53		<i>Micromycetes spp. (цитостерол)</i>	632	384±31
Вирусы			к.ед.	
54		<i>Herpes simplex</i>	334	143±6
55		<i>Эпштейна-Барр</i>	0	0
56		<i>Цитомегаловирус</i>	0	0
Патогенные микроорганизмы			×10⁵ кл/г	
57		<i>Neisseria spp.</i>	0	0
58		<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0
59		<i>Mycobacterium spp.</i>	0	0
Общая микробная нагрузка (ОМН)			Проба	Норма
			64886	2362±112

В данном наблюдении, при рецидивирующем фосфатном уролитиазе общая микробная нагрузка (64168×10^5 кл/г) в 27 раз превышает показатели контрольной группы ($2362 \pm 112 \times 10^5$ кл/г), а изучение спектра микробиоты указывает на присутствие *Lactococcus* и *Eubacterium lentum* (группы А) в исследуемом материале более 200×10^5 кл/г, при полном отсутствии этих анаэробов в контрольных пробах.

Вместе с этим, обращает внимание, что такие вирусы, как Эпштейна-Барр и цитомегаловирус в изучаемом материале отсутствуют, как и патогенные микроорганизмы – *Mycobacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Chlamidia trachomatis*.

Проведенные исследования позволили выделить наиболее часто встречающихся представителей микробиоты мочи у больных с различными формами клинического течения уролитиаза, сведения о которых представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – 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 \pm 32	518 \pm 19	0
	<i>Clostridium ramosum</i>	337 \pm 44	837 \pm 54	97 \pm 7
	<i>Streptococcus/ Ruminococcus</i>	250 \pm 21	612 \pm 23	39 \pm 12
	<i>Staphylococcus</i>	162 \pm 19	310 \pm 18	60 \pm 13
	<i>Nocardia asteroides</i>	161 \pm 24	848 \pm 49	44 \pm 15
	<i>Streptococcus mutans</i>	127 \pm 7	241 \pm 9	105 \pm 6
	<i>Clostridium tetani</i>	124 \pm 16	121 \pm 5	31 \pm 19
	<i>Clostridium perfringens</i>	19 \pm 2	35 \pm 7	12 \pm 1
Транзиторные	<i>Lactobacillus</i>	534 \pm 71	941 \pm 66	82 \pm 13
	<i>Bifidobacterium</i>	190 \pm 23	633 \pm 47	58 \pm 14
	<i>Eubacterium lentum</i> (группы А)	160 \pm 32	255 \pm 48	0
	<i>Aspergillus spp.</i>	278 \pm 16	302 \pm 17	62 \pm 5
	<i>Candida</i>	171 \pm 14	522 \pm 61	42 \pm 7
	<i>Herpes simplex</i>	191 \pm 15	333 \pm 28	143 \pm 6
	Вирус Эпштейна-Барр	166 \pm 27	310 \pm 36	0

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.

Отмечено, что микробный титр большинства представителей биотопы 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 выявили ряд отличий. Так, при рецидивирующем течении мочекаменной

болезни в структуре микробиоты мочи из 26 представителей резидентных бактерий, представленной в основном анаэробами показатели 15 представителей были повышены, при первичном уролитиазе – у 10 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.

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.

4.2 Показатели состояния молекулярных комплексов уромодулина (белка Тамма-Хорсфалла) у больных с мочекаменной болезнью

Изучена особенность состояния белка Тамма-Хорсфалла у обследованных 273 пациентов с уролитиазом 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±4,8 нм. В группе больных с уролитиазом (n=273) средние показатели длины молекулярных комплексов БТХ составили 971,3±40,8 нм, сравнительные сведения представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Сравнительная характеристика размеров молекулярных комплексов БТХ у больных уролитиазом и группы контроля (M±m)

Показатель	Больные МКБ (n=273)	Здоровые лица (n=35)	р
Средние показатели длины молекулярных комплексов БТХ (нм)	971,3±40,8	111,4±4,8	<0,001

В таблице 4.7 проанализирована возможность оценки состояния показателей размеров молекулярных комплексов БТХ у больных уролитиазом с учетом химической структуры конкрементов.

Как следует из показателей, представленных в таблицы 4.7, наиболее измененные фракции белка БТХ, имеющие самые крупные мегамолекулярные комплексы, отмечаются у пациентов со струвитным и фосфатным уролитиазом, они достигают 1511,4±19,5 нм (p<0,001) и 1483,1±41,7 (p<0,001) соответственно, что значительно отличается от средних показателей этого параметра у пациентов с мочекаменной болезнью – 971,3±40,8 нм, и на порядок выше показателей лиц контрольной группы.

Таблица 4.7 – Сравнительная характеристика показателей размеров молекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла в моче с учетом химической структуры камня и лиц контрольной группы (M±m)

Минеральный состав камней	Число пациентов	Комплексы БТХ (нм)	р
Струвитный	25	1511,4±19,5	<0,001
Фосфатный	19	1483,1±41,7	<0,001

Продолжение таблицы 4.7

Минеральный состав камней	Число пациентов	Комплексы БТХ (нм)	Р
Смешанный	8	812,3±346,2	>0,05
Оксалатный	196	787,4±193,9	>0,05
Уратный	19	687,6±301,1	>0,05
Цистиновый	6	194,5±27,3	<0,05
Ср. показатель БТХ больные МКБ	273	971,3±40,8	—
Контрольная группа	35	111,4±4,8	—

Из представленного следует, что формирование мегамолекулярных комплексов БТХ можно считать характерным показателем нарушения стабильности защитной коллоидной системы мочи у больных уролитиазом и свидетельством склонности к возможному литогенезу. Особое значение имеет исследование сочетания изменений коллоидной стабильности мочи и её микробного пейзажа.

Так при сравнении результатов, полученных методом ДСР и ГхМс, была определена схожая неоднородность показателей у лиц контрольной группы размер молекулярных комплексов БТХ составляет 111,4±4,8 нм (при этом уровень ОМН $2362 \pm 112 \times 10^5$ кл/г), когда у больных со струвитным уролитиазом 1511,4±19,5 нм (ОМН $61822 \pm 4034 \times 10^5$ кл/г), фосфатным УЛ 1483,1±41,7 нм (ОМН $56391 \pm 8794 \times 10^5$ кл/г), смешанным УЛ 812,3±346,2 нм (ОМН $53390 \pm 12114 \times 10^5$ кл/г), оксалатным УЛ 787,4±193,9 нм (ОМН $49593 \pm 14422 \times 10^5$ кл/г), уратным УЛ 687,6±301,1 нм (ОМН $44712 \pm 18293 \times 10^5$ кл/г), цистиновым 194,5±27,3 нм (ОМН $18229 \pm 6012 \times 10^5$ кл/г) (таблица 4.8).

Однако при распределении пациентов по типу течения заболевания были получены следующие результаты. У пациентов с первичным уролитиазом (n=111) размер молекулы БТХ составил 172,8±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±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 (рисунок 4.2).

Таблица 4.8 – Показатели уровня ОМН и размеров молекулярных комплексов БТХ мочи в исследуемых группах

Тип метаболических нарушений	Число наблюдений	Уровень ОМН мочи ($\times 10^5$ кл/г)	Размер комплексов БТХ (нм)
Здоровые лица	35	2362 ± 112	$111,4 \pm 4,8$
Струвитный УЛ	25	61822 ± 4034	$1511,4 \pm 19,5$
Фосфатный УЛ	19	56391 ± 8794	$1483,1 \pm 41,7$
Смешанный УЛ	8	53390 ± 12114	$812,3 \pm 346,2$
Оксалатный УЛ	196	49593 ± 14422	$787,4 \pm 193,9$
Уратный УЛ	19	44712 ± 18293	$687,6 \pm 301,1$
Цистиновый УЛ	6	18229 ± 6012	$194,5 \pm 27,3$

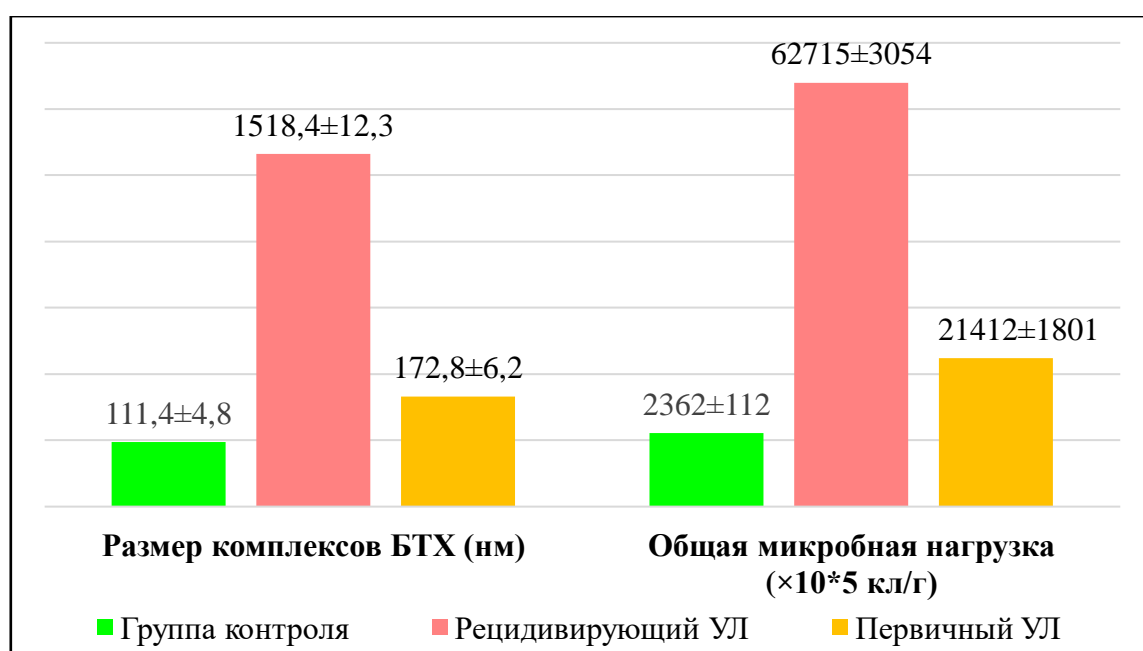


Рисунок 4.2 – Сравнительная характеристика размеров молекул БТХ и уровня ОМН в исследуемых группах

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 мочевоу камнеобразованию.

ГЛАВА 5

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ РИСКА КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ

Несмотря на достигнутые к настоящему времени успехи в диагностике и лечении мочекаменной болезни, заболевание остается широко распространенной патологией с тенденцией к росту заболеваемости и высоким удельным весом рецидивов. Согласно Клиническим рекомендациям «Мочекаменная болезнь – 2020», утвержденных Минздравом РФ, стратификация МКБ может осуществляться по этиологическому фактору, составу, локализации, размеру камней. Также важно понимание и оценка рисков повторного камнеобразования, с учетом стратификации по группе риска рецидива: пациенты низкой группы риска – не имеющие факторов высокого риска, пациенты высокой группы риска при наличии мочекаменной болезни и любого из приведенных факторов риска (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Стратификация МКБ по группе риска рецидива

Общие факторы	Ранний дебют МКБ
	Семейный анамнез камнеобразования
	Инфекция мочевых путей
Болезни, ассоциированные с камнеобразованием	Гиперпаратиреоз
	Нефрокальциноз
	Патология ЖКТ
	Метаболический синдром
	Поликистоз почек
	Перенесенная бариатрическая хирургия
	Саркоидоз

Продолжение таблицы 5.1

Болезни, ассоциированные с камнеобразованием	Повреждения спинного мозга
	Нейрогенный мочевой пузырь
	Цистинурия типов А, В и АВ
Генетические факторы	Первичная гипероксалурия
	Почечный канальцевый ацидоз
	Нарушения обмена 2,8-дигидроксиаденина
	Ксантинурия
	Синдром Леша-Нихана и др.
	препараты кальция
Прием препаратов, приводящих к камнеобразованию	витамин Д и его производные
	прием аскорбиновой кислоты ≥ 4 г/сут
	сульфаниламиды
	Губчатая почка
Аномалии строения мочевыделительной системы	Обструкция мочеточника или ЛМС
	Дивертикул чашечки почки
	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс
	Уретероцеле
	Подковообразная почка

Как видно из представленной таблицы, выделено 5 групп, объединяющих 25 факторов риска развития рецидива заболевания. Следует отметить, что из нашего исследования были исключены пациенты с аномалиями развития мочевых путей и нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря, приводящие к локальному уростазу, пациенты с подтвержденным гиперпаратиреозом, а к первостепенным общим факторам высокого риска рецидива МКБ относится наличие инфекции МВП, которая нами была выявлена у всех пациентов с уролитиазом. Мы полагаем, что помимо нозологических форм, 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.

Мы провели статистический поиск коррелятивных взаимоотношений этих показателей с целью поиска интегрального показателя оценки риска развития рецидива МКБ. При оценке размера БТХ в соответствии с возрастом исследуемых пациентов (рисунок 5.1) было определено, что корреляция отсутствует как у всех пациентов основной группы (коэффициент корреляция по Спирмену 0,25), так и у пациентов с рецидивным типом камнеобразования (коэффициент корреляция по Спирмену 0,20).

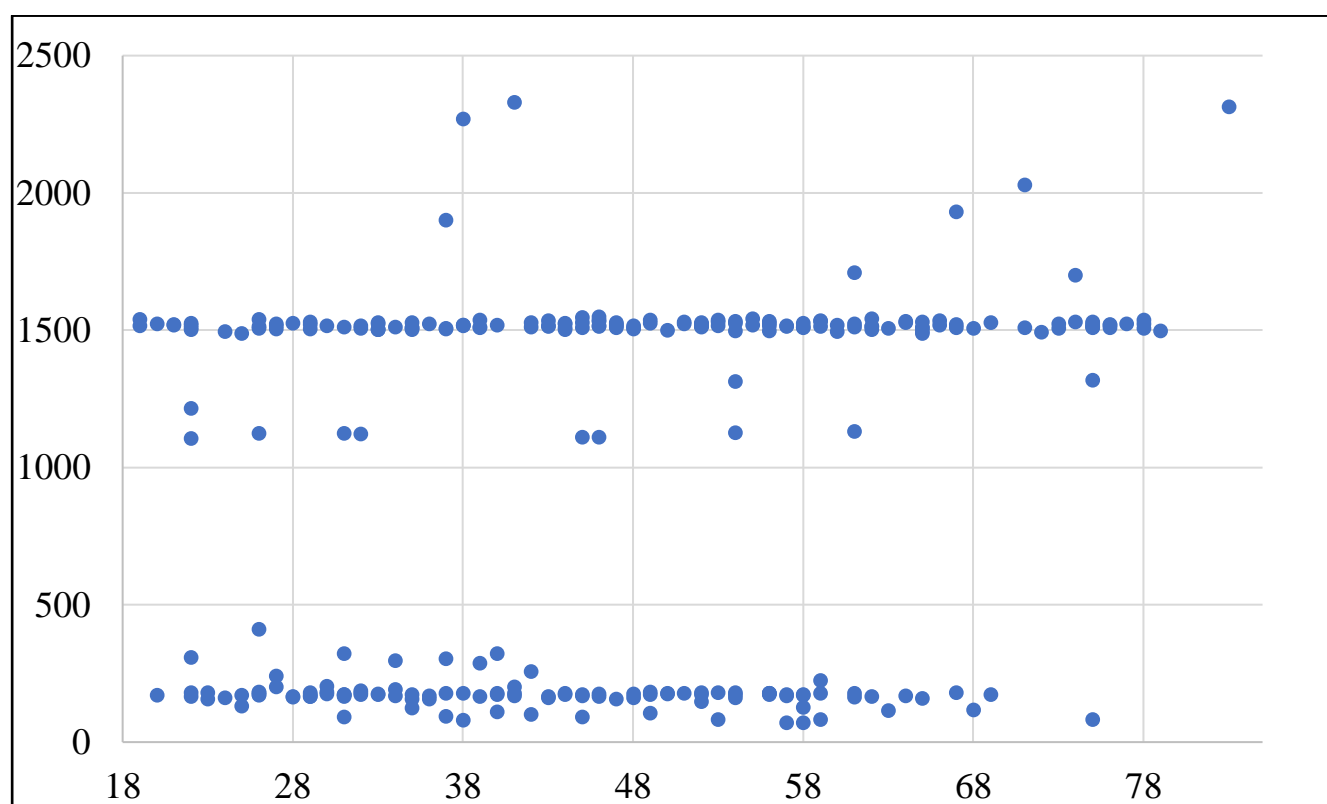


Рисунок 5.1 – Корреляция размера комплексов белка Тамма-Хорсфалла в зависимости от возраста пациентов основной группы (n=273)

При определении размера БТХ у пациентов основной группы с учетом гендерного распределения (рисунок 5.2) 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, при этом размер эффекта по Коэну 0,30, а $p < 0,05$ (является статистически значимым). При сравнении пациентов контрольной группы у женщин средний размер БТХ составил $118,6 \pm 20,2$ нм, у мужчин $103,8 \pm 33,8$ нм, при этом размер эффекта по Коэну 0,53, больше чем у пациентов основной группы, а $p > 0,05$ (значимости у пациентов контрольной группы нет. Однако 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.

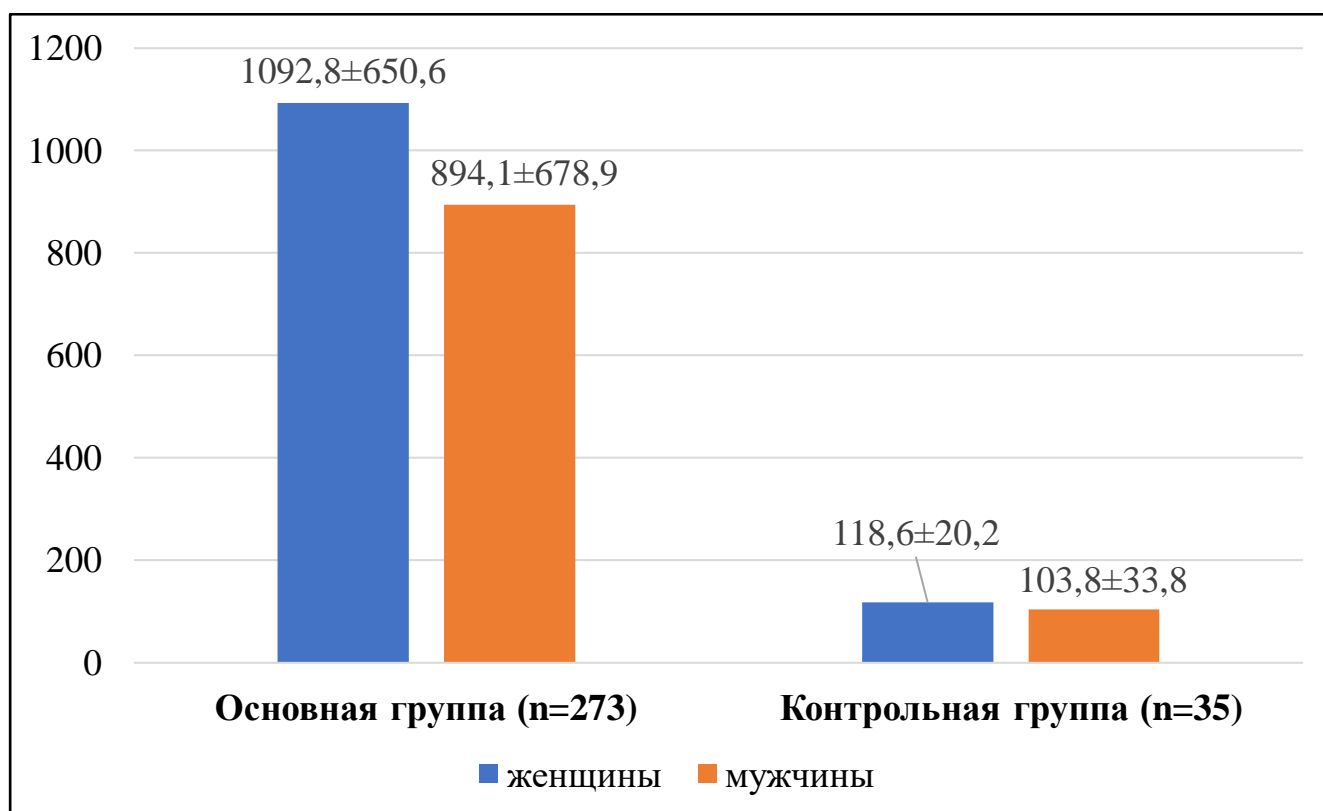


Рисунок 5.2 – Размер молекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла при гендерном распределении пациентов

При анализе взаимосвязи показателей общей микробной нагрузки (ОМН) с возрастом пациентов было определено, что корреляция отсутствует как у всех пациентов с МКБ (коэффициент корреляция по Спирмену 0,19), так и у пациентов

с рецидивным типом камнеобразования (коэффициент корреляция по Спирмену 0,15), что представлено на рисунке 5.3.

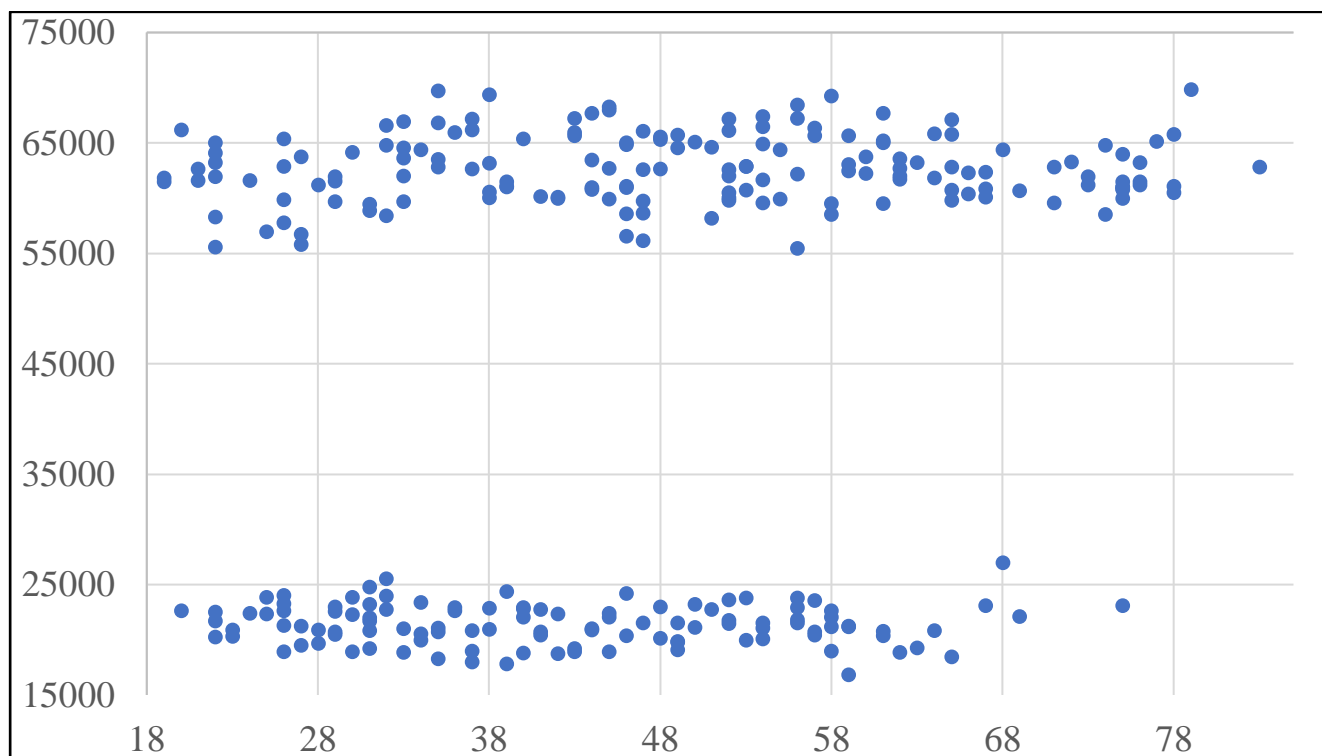


Рисунок 5.3 – Корреляция уровня ОМН
и возраста пациентов основной группы (n=273)

При определении уровня ОМН у пациентов с распределением пациентов по гендерному признаку (рисунок 5.4) 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, при этом размер эффекта по Коэну 0,28, а $p < 0,05$, что является статистически значимым. При сравнении пациентов контрольной группы у мужчин средний размер ОМН больше и составил $2388 \pm 136 \times 10^5$ кл/г, у женщин $2336 \pm 82 \times 10^5$ кл/г, при этом размер эффекта по Коэну 0,46 (больше чем у пациентов основной группы), но $p > 0,05$, что указывает на отсутствие значимости у пациентов контрольной группы, поскольку малый объем выборки.

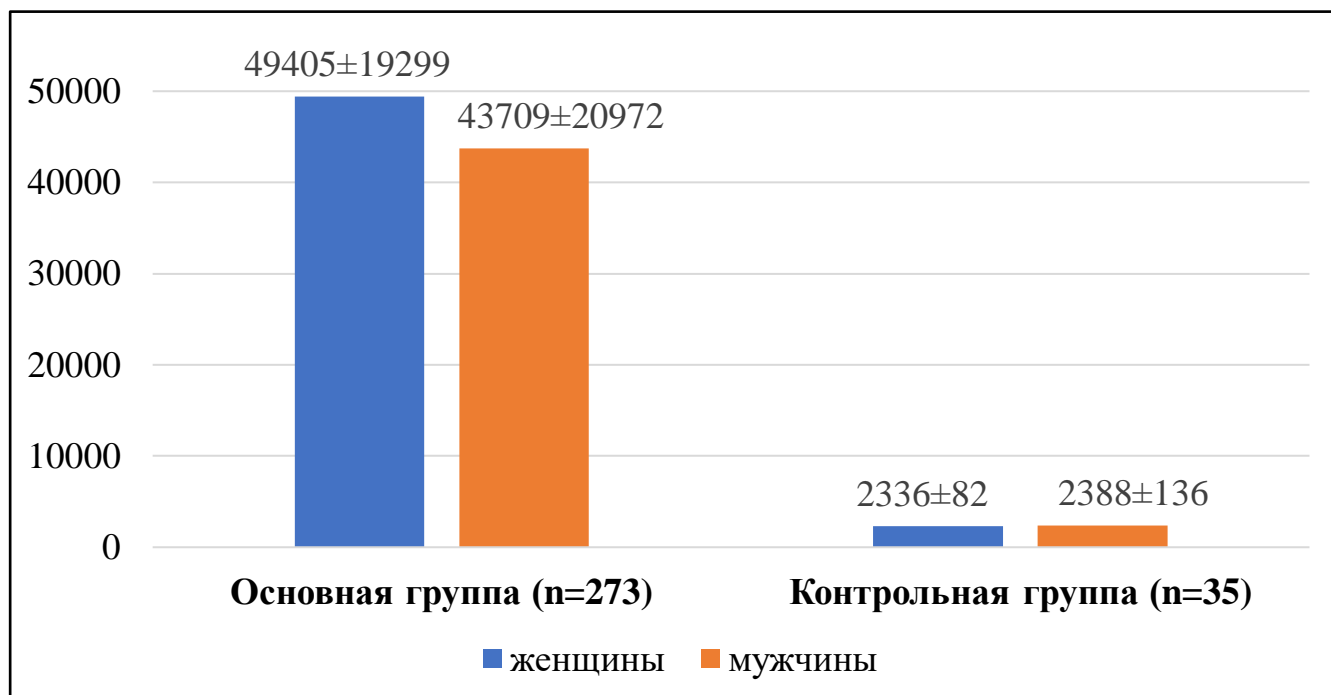


Рисунок 5.4 – Уровень ОМН ($\times 10^5$ кл/г) при гендерном распределении пациентов

Прослеживается общность показателей ОМН и размера комплексов БТХ у пациентов основной группы при гендерном распределении, что указывает на их безусловную взаимосвязь. При определении корреляции между размером БТХ и уровнем ОМН были получены следующие результаты, которые представлены на рисунке 5.5. Выявлена прямая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ОМН и размером БТХ у больных с первичным и рецидивирующими формами уролитиаза. Следует отметить высокий коэффициент корреляция по Спирмену, который в этой паре составляет 0,80.

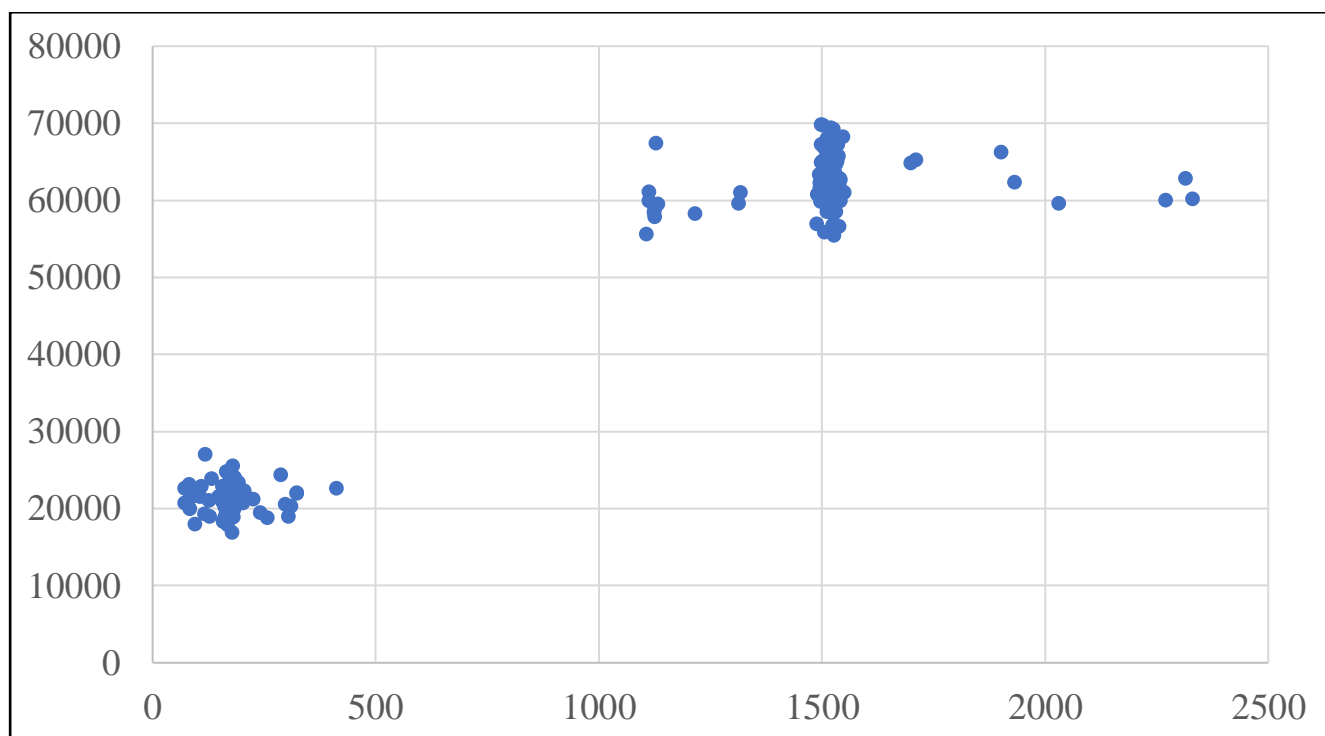


Рисунок 5.5 – Корреляция размера БТХ и уровня ОМН
у пациентов основной группы (n=273)

Таким образом, полученные в результате исследования данные неоспоримо свидетельствуют, что дисбаланс микробиоты (рост спектра ее разнообразия и активности) играют значительную роль в пусковом механизме дестабилизации коллоидных свойств мочи, вызывающего 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 (рисунок 5.6). Представленные данные позволяют рассматривать инфекционный компонент как один из основных патогенетических факторов, способствующих мочевого камнеобразованию.

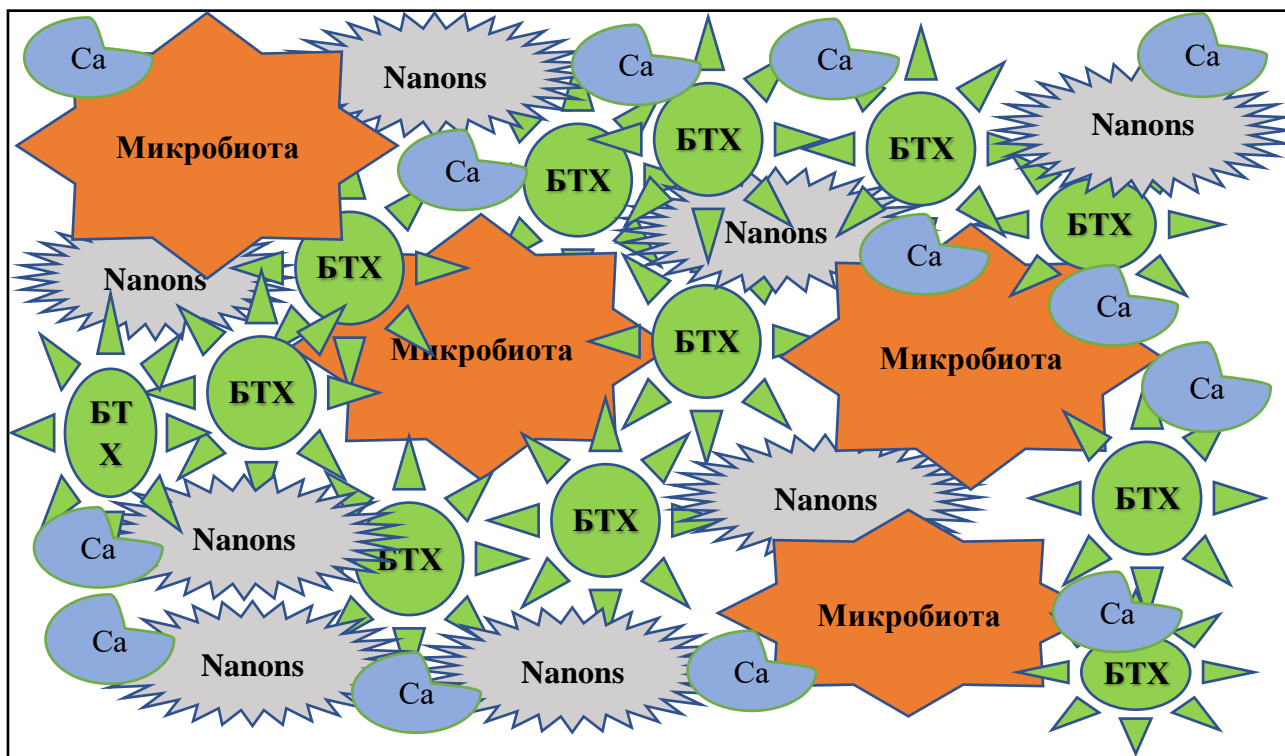


Рисунок 5.6 – Схема механизма формирования мочевого кристалла:
 взаимодействие триады факторов риска: рост разнообразия
 и активности микробиоты в сочетании с нарушением структуры уромодулина,
 что приводит к формированию мегамолекулярных комплексов БТХ
 с одновременным накоплением наночастиц за счет наличия легкодоступных белков,
 способных связывать кальций, что формирует ядро мочевого кристалла

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 уrolитиаза. Учитывая тот факт, что достоверные критерии доклинической диагностики и прогнозирования уrolитиаза отсутствуют, было изучено влияние микробиоты на структуру белка Тамма-Хорсфалла, который считается протективным в отношении уропатогенов и основным регулятором стабильности коллоидных свойств мочи. Адаптивная изменчивость регуляторов коллоидных свойств мочи изучена не в полной мере, поэтому есть основания считать, что ее вариабельность может быть связана и с микробиотой (ростом спектра ее разнообразия и активности). В связи с этим возникает потребность в разработке

комплексного подхода в диагностике, который позволит оценивать этот дисбаланс и сможет обеспечить интегральную оценку литогенному потенциалу мочи с учетом участвующих в кристаллогенезе факторов у каждого конкретного пациента на данный момент.

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 при делении уровня ОМН на размер молекулярных комплексов БТХ: $ИРК = ОМН/БТХ$.

Индекс ИРК 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. Этот метод основан на количественной оценке отношения уровня ОМН и размера молекулярных комплексов БТХ, получаемых при использовании комбинация методов, таких как анализ мочи методом ГхМс и метода ДСР. Полученные результаты должны учитываться в комплексе, а не отдельно, что обеспечит персонифицированный подход к назначению и срокам противорецидивного лечения. При этом классические клинико-лабораторные методы диагностики должны быть интегрированы с новыми методиками обследования для принятия решения о проведении метафилактики уролитиаза, особенно в тех случаях, когда эффект от этой терапии остается спорным.

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 5.2).

Таблица 5.2 – ИРК у пациентов в исследуемых группах

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

Отчетливо видно, что 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.

Таким образом 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 5.3).

Таблица 5.3 – 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

В качестве практического применения ИРК приводим клинические примеры:

Клинический пример № 1

Пациентка Г., 37 лет, работающая, находилась на стационарном лечении и обследовании в урологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 15» г. Санкт-Петербурга с диагнозом: Мочекаменная болезнь. Камни правой почки. Почечная колика справа.

Пациентка доставлена неотложной помощью в удовлетворительном состоянии с диагнозом «МКБ. Почечная колика справа». Жалобы на периодически возникающие боли в правом боку. К моменту беспокоят приступообразные боли в правой поясничной области, правом боку, периодически возникающее чувство тошноты. Ухудшение состояния отмечает около 6 часов, когда появились вышеуказанные жалобы. Самостоятельно принимала дротаверин 40 мг с кратковременным положительным эффектом. Противомикробную терапию не принимала.

В анамнезе: Мочекаменная болезнь длительностью 7 лет, последнее спонтанное отхождение конкремента из правой почки около 1,5 лет назад. Операций не было. Беременностей 2, роды срочные 1 (8 лет назад), после чего впервые была выявлена МКБ.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. В сознании. Видимые слизистые и кожный покров чистые, нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. АД 125/70 мм рт. ст. Язык чистый, сухой. Живот при пальпации обычной формы, симметричный, не вздут, не напряжен, мягкий, болезненный в проекции правой почки. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не пальпируется. Перистальтика сохранена. Симптом поколачивания поясничной области положительный справа. Мочеиспускание не изменено. Диурез сохранен, макрогематурии нет. Стул в норме.

По УЗИ: Правая почка 10,6×5,2 см, паренхима 1,9 см. Чашки 0,8 см, лоханка 2,0 см. В области ПУС определяется конкремент 8 мм. Дыхательная подвижность почки сохранена. Левая почка 10,5×5,7 см, паренхима 1,8 см. ЧЛС не расширена. Конкрементов не определяется.

На обзорной урографии: В проекции правой почки визуализируется конкремент 8 мм.

Анализы при поступлении: клинический анализ крови $E_r - 4,5 \times 10^{12}$, $Hgb - 134$ г/л, $Leu - 11,3 \times 10^9$, эозинофилы – 0, моноциты – 5, лимфоциты – 8, палочкоядерные – 7, сегментоядерные – 57.

Общий анализ мочи плотность 1020, pH 6,0, глюкоза – нет, белок 0,3 г/л, Leu 7-8 в п/зр, $E_r - 25-30$ в п/зр, бактерии – 1.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 20,6 $\mu\text{mol/L}$, АЛТ – 16 U/L, АСТ 12 U/L, мочевины – 5,6 mmol/L , креатинин – 87 mmol/L .

Пациентка включена в исследование. По данным анализа мочи методом ГхМс определен уровень ОМН 67175×10^5 кл/г, размер БТХ 1507 нм, ИРК 44,6. Таким образом пациентка отнесена к группе низкого риска камнеобразования.

В госпитализацию на 2 сутки от момента поступления выполнили уретерореноскопию и литотрипсию конкремента и дренирование почки мочеточниковым стент-дренажем Ch № 4,8, который был удален на 10-е сутки. Послеоперационный период без особенностей. При контрольном УЗИ конкрементов в ЧЛС почек не определяется.

При дальнейшем наблюдении (телефонный контакт) за пациенткой через 1 год – рецидива уролитиаза по данным УЗИ у пациентки не выявлено.

Клинический пример № 2

Пациентка П., 42 лет работающая, находилась на стационарном лечении и обследовании в урологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 15» г. Санкт-Петербурга с диагнозом: Мочекаменная болезнь. Камень правой почки и нижней 1/3 правого мочеточника. Почечная колика справа.

Пациентка доставлена неотложной помощью в удовлетворительном состоянии с диагнозом «Почечная колика справа». Жалобы на приступообразные распирающие боли в правой поясничной области. Ухудшение самочувствия отмечает последние сутки. Самостоятельно медикаментозно не лечилась,

применяла тепло на поясничную область. Противомикробную терапию не принимала.

В анамнезе: Операций не было. Беременностей 3, роды срочные 1 (11 лет назад). Хронических заболеваний нет.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. В сознании. Видимые слизистые и кожный покров чистые, нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. АД 132/81 мм рт. ст. Язык чистый, сухой. Живот при пальпации обычной формы, симметричный, не вздут, не напряжен, мягкий, болезненный в проекции правой почки. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не пальпируется. Перистальтика сохранена. Симптом поколачивания поясничной области положительный справа. Мочеиспускание не изменено. Диурез сохранен, макрогематурии нет. Стул в норме.

По УЗИ: Правая почка 11,1×5,4 см, паренхима 2,2 см. Чашки 1,1 см, лоханка 2,8 см, в3 мочеточника 0,6 см. В лоханке определяется конкремент 9 мм. Дыхательная подвижность почки сохранена. Левая почка 11,0×5,5 см, паренхима 2,1 см. ЧЛС не расширена. Конкрементов не определяется.

На обзорной урографии: В проекции правой почки визуализируется конкремент 9 мм, в нижней 1/3 правого мочеточника Rg-контрастная тень, подозрительная на конкремент 5 мм.

Анализ при поступлении: клинический анализ крови $E_r - 5,2 \times 10^{12}$, $Hgb - 122$ г/л, $Leu - 12,1 \times 10^9$, эозинофилы – 0, моноциты – 6, лимфоциты – 5, палочкоядерные – 5, сегментоядерные – 78.

Общий анализ мочи плотность 1030, pH 6,0, глюкоза – нет, белок 0,2 г/л, Leu 8-12 в п/зр, $E_r - 15-20$ в п/зр, бактерии – 2.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 22,4 $\mu\text{mol/L}$, АЛТ – 21 U/L, АСТ 18 U/L, мочевины – 4,9 mmol/L, креатинин - 68 mmol/L.

Пациентка включена в исследование. По данным анализа мочи методом ГхМс определен уровень ОМН 18768×10^5 кл/г, размер БТХ 256 нм, ИРК 73,3.

С учетом полученных данных пациентка отнесена к группе высокого риска камнеобразования.

В госпитализацию на 3 сутки от момента поступления выполнили уретерореноскопию и литотрипсию конкрементов (мочеточника и лоханки) и дренирование почки мочеточниковым стент-дренажем Ch № 4,8, который был удален на 14-е сутки. Послеоперационный период без особенностей. При контрольном УЗИ конкрементов в ЧЛС почек не выявлено.

При дальнейшем наблюдении (телефонный контакт) за пациенткой, определено, что по данным амбулаторного УЗИ через 7 месяцев выявлен конкремент средней группы чашек правой почки размером 5 мм.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что микробиота мочевых путей оказывает непосредственное влияние на размер и качественную структуру молекулярных комплексов БТХ у женщин с мочекаменной болезнью, что вероятнее всего связано с анатомическим строением и влиянием микробиоты влагалища на уринарную микробиоту. Выявлена прямая положительная корреляционная связь между уровнем ОМН и размером БТХ, которая из всех сравниваемых показателей имеет крайне высокий коэффициент корреляции (по Spearman 0,80).

Таким образом, можно говорить о том, что микробиота с ускоренным ростом спектра ее разнообразия и активности играют значительную роль в пусковом механизме дестабилизации коллоидных свойств мочи, ведущее к изменению структуры уромодулина, формированию мегамолекулярных комплексов БТХ. В последующем происходит их инкрустация за счет наночастиц и накопления кальция с формированием мочевого микрокристалла.

В результате проведенной работы найден интегральный лабораторный показатель – индекса риска камнеобразования (ИРК), включающий в себя отношение абсолютных величин уровня ОМН и размера комплексов БТХ, которые непосредственно влияют на процессы формирования мочевых камней. Оценка этого показателя обеспечит интегральную персонифицированную оценку литогенного потенциала мочи. На основании полученного ИРК можно

стратифицировать пациентов на 3 группы по риску развития или рецидива камнеобразования, а также оценить эффективность и персонифицировать комплекс мер метафилактики и профилактики уролитиаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочекаменная болезнь сегодня относится к самым распространенным урологическим заболеваниям, требующим стационарного обследования и высокотехнологичного лечения, что ведет к значительным экономическим затратам, при этом осложнения уrolитиаза являются самой частой причиной смерти в урологических отделениях. Широкое распространение болезни (по современным данным до 3-5% населения планеты) сочетается с хроническим, часто рецидивирующим течением заболевания, ростом показателей первичной и общей заболеваемости (с 2005 по 2016 гг. прирост составил почти 30%) вместе с этим, нерешенностью патогенеза, рецидивным течением (35-70% случаев) [127]. Полученные нами данные указывают, что 51% больных уrolитиазом, обратившихся в стационар, имели анамнез заболевания более 5 лет, а рецидив заболевания, несмотря на проводимую в амбулаторных условиях метафилактику, отмечен у 59,3% пациентов. При этом, МКБ выявляется в любом возрасте, наиболее часто (по нашим данным в 75% случаев) среди лиц возрастной группы 20-60 лет, что определяет и экономическую значимость заболевания [2].

Как отмечают многие авторы, в патологии мочевыводящих путей инфекционный фактор относится к одному из ведущих, так инфекционную этиологию имеет пиелонефрит и некоторые типы мочекаменной болезни [21, 53, 74, 87]. По данным Т.С. Перепанова и соавт. (2011-2016), острые формы цистита, пиелонефрита и уретрита являются неосложненными формами инфекций мочевых путей, при них отсутствует нарушение оттока мочи из мочевых путей. Основной возбудитель при этом – *E. coli*, которая выявляется в 80% случаях и лишь 15% приходится на *St. saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* Осложненные формы острых инфекций мочевых путей возникают при наличии факторов, нарушающих отток мочи, прежде всего, за счет мочевых камней, стриктур, опухолей, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, что зачастую определяет необходимость дренирования мочевых путей. В этих

ситуациях, на инородных телах в мочевом тракте формируются биопленки – скопления микроорганизмов, обуславливая развитие инфекционного процесса, распространяющегося из этого очага инфекции [137]. Инфекционный процесс может протекать субклинически (у 6% здоровых взрослых и у 20% пожилых), не требуя медикаментозной терапии [104]. Но часто в этих условиях развивается персистирующая микробная инфекция, эффективность лечения которой пока до конца не решена [152].

Сегодня в инфектологии все больше накапливается сведений о смешанной инфекции, особенно при хроническом инфекционном процессе, доля моноэтиологического фактора составляет лишь 7% [75]. У россиян растет число хронических заболеваний, так в 2005 г, по сравнению с 1985 годом число людей с наличием 8 и более хронических видов патологии увеличилось с 1,9% до 4,7% [18]. Вполне возможно, что и при урологической патологии определяющую роль в неэффективности терапии играет смешанная, в том числе вирусная инфекция, которую не удастся выявить рутинно используемыми методами. Пока в литературе вопрос о роли вирусной персистирующей инфекции в патологии органов мочевыделительной системы не освещен, хотя в инфектологии персистирующей, прогредиентной и медленной инфекции придается важная роль как при гепатите В и С с исходом в цирроз печени с трансформацией в гепатоцеллюлярный рак, так и при медленных инфекциях [150]. Слабая освещенность роли вирусной инфекции объясняется малой доступностью лабораторных методов их верификации из-за высоких материальных затрат.

Поставив целью изучить влияние микробиоты мочи на стабильность коллоидной системы у больных уролитиазом для выбора оптимального способа профилактики и метафилактики мочевого камнеобразования, были изучены частота инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у больных уролитиазом, микробный пейзаж мочи и мочевых камней, оценена клиническая значимость инфекционного фактора в процессах литогенеза за счет влияния инфекции на стабильность коллоидных свойств мочи, установлены основные виды микроорганизмов, встречающиеся в моче и конкрементах, их

общая микробная нагрузка и ее взаимосвязь с коллоидными свойствами мочи, что является предпосылкой для оценки на новом уровне знаний решения вопроса об актуальности проведения персонифицированной терапии у пациентов с уролитиазом.

Среди 273 пациентов с уролитиазом, включенных в исследование, большая часть (71,8%) обратились за помощью в экстренном порядке. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц из числа доноров крови, не имевших в анамнезе патологии мочевыводящих путей. Больные, подвергались комплексному рутинному обследованию, которое было дополнено, в соответствии с поставленными в исследовании задачами, такими методами как ГХМС, электронно-эмиссионная микроскопия, метод динамического светорассеивания, рентгенофазный анализ химической структуры камней.

При определении типа химической структуры мочевых камней определено:

- на долю кальциевых приходится 82% (из которых 88% оксалат кальция, 8% фосфат кальция и 4% смешанный вариант);
- 7% камни мочевой кислоты;
- 2% цистиновые;
- 9% смешанные камни.

Наличие инфекционно-воспалительных изменений в мочевых путях определяли, как стандартными, так и специальными методами, появившимися в последние годы. По клинико-анамнестическим данным наличие калькулезного пиелонефрита составила 53,1% случаев, при использовании стандартных бактериологических методов инфекционно-воспалительная патология определена – в 82,8% случаев, а после выполнения обследования методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии – в 100% случаях. На основании полученных данных следует, что все пациенты с уролитиазом имеют инфекционно-воспалительную патологию мочевого тракта той или иной степени выраженности, что необходимо учитывать при назначении противорецидивной терапии. Существующие сведения некоторых исследователей утверждают, что пиелонефрит

у больных мочекаменной болезнью может быть первичным и явиться причиной образования мочевых камней в почках, что подтверждается и нашими данными.

Сегодня с инфекционным фактором общепризнанна связь фосфатного уролитиаза, к которому, в частности относятся струвитные камни. Как полагают исследователи, формирование этого типа камней обусловлено инфекционными факторами, протекающими в мочевыделительных путях. Возможно, инфекция проникает в мочевые пути из кишечника, что ведет к резкому изменению кислотности мочи, она становится щелочной, что способствует развитию мочекаменной болезни [117].

При исследовании микробиоты мочевых камней методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии, которая в настоящее время позволяет точно определить наличие микроорганизмов, в том числе некультивируемых методом стандартного бактериологического посева, получены материалы, доказывающие микробное присутствие во всех случаях при уролитиазе.

Проведенные исследования позволили выделить спектр наиболее часто встречающихся представителей микробного сообщества в камнях и моче у больных уролитиазом. При этом имеет место выраженное отклонение количественных показателей микробного сообщества в моче больных уролитиазом от микробиоты мочи здоровых людей. Среди представителей биотопа мочевых путей у пациентов с уролитиазом преобладают анаэробные бактерии ($46,3 \pm 6,1\%$), аэробные бактерии ($41,2 \pm 5,3\%$), значительно меньше грибы ($8,9 \pm 1,1\%$) и вирусы ($3,5 \pm 0,8\%$).

Инфраструктура микробиоты мочевых камней представлена резидентными (стрепто- и стафилококки, клостридии) и транзиторными микроорганизмами (вирусы, бифидобактерии, грибы). В мочевых камнях не выявлены такие представители облигатных патогенов как *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *P. aeruginosa*, цитомегаловирусы, а такой представитель как *E. coli* выявлена нами лишь в 27, 8% камней.

При статистической обработке полученных данных персонифицировать спектр облигатной микробиоты, характерной для определенного химического типа

уролитиаза довольно трудно, так как некоторые микроорганизмы могут пассивно встраиваться в структуру мочевого камня в процессе его формирования.

При оценке микробиоты одним из важных показателей является уровень ОМН, который количественно отображает обсемененность исследуемого материала. У исследуемых пациентов при распределении в группы по «типу химической структуры конкремента» получена высокая вариабельность средних чисел в группе у пациентов с кальциевым, уратным, цистиновым УЛ, однако у пациентов со струвитным, фосфатным типом камнеобразования и здоровых людей этот показатель не имел высокой вариабельности. Проанализировав полученные данные и анамнез заболевания, включенных в исследование пациентов мы определили, что в группе больных со струвитным и фосфатным типом камнеобразования все больные имели длительный анамнез заболевания и рецидивирующий тип камнеобразования. Это определило необходимость пересмотра критериев формирования групп исследуемых пациентов по характеру течения заболевания.

Сопоставление показателей микробных маркеров в моче больных уролитиазом с показателями группы контроля показало, что уровень ОМН у пациентов, особенно с рецидивной формой уролитиаза, имеет крайне высокие показатели. Так у больных с первичным уролитиазом определяется на уровне $21419 \pm 1801 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$), у больных с рецидивным типом формирования камней варьирует в диапазоне $62715 \pm 3054 \times 10^5$ кл/г ($p < 0,001$), когда у здоровых людей составляет $2362 \pm 112 \times 10^5$ кл/г.

В моче больных уролитиазом наиболее часто и достаточно в высоких титрах выявляются *Clostridium (perfringens, ramosum, tetani)*, *Streptococcus*/. *Ruminococcus*, *Str. mutans*, *Aspergillus spp.*, *Nocardia asteroides*, Вирус простого герпеса, Вирус Эпштейна-Барр, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Eubacterium lentum* (гр. А). А таких представителей как *Eubacterium*, *Cl. coccoides* и вирус Эпштейна-Барр, выявленных в большинстве проб мочи пациентов с уролитиазом, не определяются в микробном сообществе мочи здоровых людей. Следует отметить, что уропатогены (*E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) у больных уролитиазом

выделены менее чем в 30% выполненных проб, когда энтерококки встречаются в 35,9 % проб. 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 в камнях по некоторым представителям микробного сообщества выше в 20-40 раз.

Сегодня все больше знаний накапливается о механизмах камнеобразования и значимую роль отводят уромодулину (белок Тамма-Хорсфалла), который в настоящее время считается основным стабилизатором коллоидных свойств мочи и обладает защитными свойствами при воспалительных процессах [102].

По данным обследования методом динамического светорассеивания определено, что у здоровых – средний размер БТХ составляет $111,4 \pm 4,8$ нм, при первичном уролитиазе молекулы БТХ – $172,8 \pm 6,2$ нм ($p < 0,001$), а у больных с рецидивным типом камнеобразования достигает размеров $1518,4 \pm 12,3$ нм ($p < 0,001$).

Мы провели статистический поиск коррелятивных взаимоотношений показателей уровня ОМН и размера молекулярных комплексов БТХ с целью поиска интегрального показателя оценки риска развития рецидива МКБ. При оценке размера БТХ в соответствии с возрастом исследуемых пациентов корреляции выявлено не было. При определении размера БТХ у исследуемых пациентов с учетом гендерного распределения была выявлена прямая корреляция – у женщин средний размер БТХ больше, чем у мужчин. 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.

При определении уровня ОМН у пациентов с распределением пациентов по гендерному признаку в основной группе была выявлена прямая корреляция. У больных женщин средний размер больше чем, у мужчин. Отмечена схожесть показателей ОМН и размера комплексов БТХ у пациентов основной группы при

гендерном распределении, что указывает на их безусловную взаимосвязь. При определении корреляции между размером БТХ и уровнем ОМН выявлена прямая положительная корреляционная связь между уровнем ОМН и размером БТХ у больных с уролитиазом.

Это позволяет свидетельствовать, что микробный компонент может оказывать влияние на стабильность структуры уромодулина и ведет к дестабилизации коллоидных свойств мочи, приводящее к формированию мочевых кристаллов.

Наряду с бактериями, грибами и вирусами, выделены наночастицы. При изучении электронно-микроскопической структуры мочевых камней наночастицы были выявлены во всех структурных типах конкрементов, что свидетельствует о том, что наночастицы являются структурами, формирующими мочевые камни. Наночастицы способны к саморазвитию за счет легкодоступных для их размножения белков мочи и непосредственно участвуют в формировании уролитов.

Полученные в результате исследования данные позволяют предполагать, что формирование конкремента происходит при взаимодействии триады факторов риска. В процессе формирования конкремента с большим содержанием инфекционных агентов последние вызывают дестабилизацию коллоидов мочи, приводящее к формированию мегамолекулярных комплексов БТХ, которые становятся центрами кристаллизации. Таким образом дисбаланс микробиоты играет роль в пусковом механизме дестабилизации коллоидных свойств мочи, что является фактором для образования мегамолекулярных комплексов, их последующей инкрустации, что приводит к образованию мочевого камня. Вышесказанное позволяет рассматривать инфекционный компонент как один из основных патогенетических факторов литогенеза.

Проведен обобщенный анализ, полученных в ходе работы данных, с целью поиска диагностического интегрального лабораторного показателя, включающего в себя неотъемлемые компоненты, влияющие на процессы формирования мочевых камней, индекса риска камнеобразования. Этот индекс основан на количественной

оценке отношения уровня ОМН и размера молекулярных комплексов БТХ, получаемых при использовании комбинация методов, таких как анализ мочи методом ГхМс и метода ДСР. Величину индекса получали путем деления уровня ОМН на размер молекулярных комплексов БТХ исследуемых: ИРК = показатель ОМН / размер комплексов БТХ. При расчете ИРК было определено, что у людей контрольной группы ИРК составляет $22,4 \pm 5,3$, у пациентов с уролитиазом $79,8 \pm 55,2$ ($p < 0,001$), при этом у больных с первичным уролитиазом $135,3 \pm 47,6$ ($p < 0,001$), у пациентов с рецидивным уролитиазом $41,7 \pm 4,2$ ($p < 0,001$). Можно предположить, что первично происходит активное накопление представителей биотопа мочевых путей, при этом размер молекулярных комплексов БТХ остается компенсированным за счет их активной выработки. На фоне рецидивного течения мочекаменной болезни происходит прогрессивное динамическое укрупнение молекулярных комплексов БТХ, однако рост массы микробиоты мочи при этом замедляется.

Оценка этого показателя может служить параметром для стратификации пациентов в отношении риска рецидива камнеобразования, а также дать интегральную персонифицированную оценку литогенного потенциала мочи исследуемого, что позволит индивидуализировать комплекс мер метафилактики и профилактики уролитиаза.

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.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БТХ	– белок Тамма-Хорсфалла
ГхМс	– газовая хроматография-масс-спектрометрия
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСР	– динамическое светорассеивание
К.ед.	– компьютерные единицы
МКБ	– мочекаменная болезнь
ОМН	– общая микробная нагрузка
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РФА	– рентгенофазный анализ
УЛ	– уролитиаз
ИРК	– индекс риска камнеобразования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдошин, В.П. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза : методическое пособие для врачей / В.П. Авдошин, М.И. Андрюхин, М.Н. Ибрафиров. – Москва: Спецкнига, 2013. – 32 с.
2. Агеносов, М.П. Особенности клинического течения мочекаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста / М.П. Агеносов, О.Ф. Каган, В.Х. Хейфец // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 53-59. –doi: 10.17816/uroved7453-59.
3. Актуальные проблемы осложнений мочекаменной болезни / С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненкова, Э.М. Гюльяхмедова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 4. – С. 68-69.
4. Аль-Шукри, С.Х. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза / С.Х. Аль-Шукри, М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин // Урология. – 2016. – № 2. – С. 23-27.
5. Аль-Шукри, С.Х. Новые патогенетические подходы в понимании механизмов литогенеза при билатеральном рецидивирующем нефролитиазе / С.Х. Аль-Шукри, Е.Т. Голощапов, М.И. Горбачев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 66-75.
6. Аляев, Ю.Г. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения : руководство для врачей / Ю.Г. Аляев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
7. Аляев, Ю.Г. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. Эффективная фармакотерапия / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко // Урология и нефрология. – 2016. – Т. 41, № 5. – С. 23-27.
8. Аляев Ю.Г. Урология : Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 544 с.

9. Анализ стереотипа питания при мочекаменной болезни / М.Ю. Просянных, И.А. Шадакин, О.В. Константинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 1. – С. 46-50.
10. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010-2011 годах / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 2. – С. 10-17.
11. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 2-12.
12. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 г. / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 4-12.
13. Аполихина, И.А. Генетическая предрасположенность к развитию неосложненных инфекций мочевыводящих путей и рефрактерного гиперактивного мочевого пузыря у женщин / И.А. Аполихина, П.В. Глыбочко, Т.А. Тетерина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 4. – С. 14-19.
14. Арзуманян, В.Г. Нанобактерии: миф или реальность? / В.Г. Арзуманян, Н.А. Михайлова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 4. – С. 74-79.
15. Ахметов, Д.Э. Опыт применения современных методов диагностики и лечения в урологической практике / Д.Э. Ахметов // Клиническая медицина Казахстана. – 2011. – № 3, 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-sovremennyh-metodov-diagnostiki-i-lecheniya-v-urologicheskoy-praktike>.
16. Байтиленов, Б.С. Болезни органов мочеполовой системы, как актуальная проблема здравоохранения (обзор литературы) / Б.С. Байтиленов // Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке :

- сборник статей по материалам XVI международной научно-практической конференции. – Новосибирск: СибАК, 2018. – С. 18-23.
17. Баклушина, Е.К. Современная характеристика образа жизни пациентов с мочекаменной болезнью / Е.К. Баклушина, М.С. Мигель // Вестник ИвГМА. – 2010. – № 3. – С. 10-13.
 18. Белозеров, Е.С. Инфекционные болезни/ Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Е.П. Шувалова. – Санкт-Петербург. СпецЛит. – 2019. – 576 с.
 19. Богадельников, И.В. Микробиота – невидимый орган человеческого организма / И.В. Богадельников, Н.И. Мужецкая, Ю.В. Вяльцева // ЗР. – 2011. – № 8. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-nevidimyy-organ-chelovecheskogo-organizma> (дата обращения: 06.06.2021).
 20. Боев, И.А. Антимикробная активность морских бурых водорослей. Наука и инновации XXI века / И.А. Боев // Материалы III Всероссийской конференции молодых ученых. – Сургут: Изд-во: Сургутский государственный университет, 2016. – С. 105-107.
 21. Бондаренко, В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации / В.М. Бондаренко. – Тверь: Триада, 2011. – 88 с.
 22. Борисов, В.В. Мочекаменная болезнь, терапия больных камнями почек и мочеточников / В.В. Борисов, Н.К. Дзеранов. – Москва, 2013. – 96 с.
 23. Великородная, Ю.И. Наночастицы как потенциальный источник неблагоприятного воздействия на окружающую среду / Ю.И. Великородная, А.Я. Почепцов // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – Т. 35, № 3. – С. 73-77.
 24. Видовая структура микроорганизмов, выделенных из мочи при мочекаменной болезни / М.Д. Кузьмин, Ю.И. Пешкова, Т.М. Пашкова [и др.] // Урология. – 2017. – № 4. – С. 18-21.
 25. Влияние pH мочи на процессы камнеобразования при уrolитиазе / М.Ю. Просянных, Н.В. Анохин, С.А. Голованов [и др.] // ЭКУ. – 2020. – № 3.

- URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-rh-mochi-na-protsessy-kamneobrazovaniya-pri-urolitiazе> (дата обращения: 06.06.2021).
26. Волков, В.Т. Влияние нового фактора экологии – нанобактерии на здоровье человека / В.Т. Волков, Н.Н. Волкова // Путь науки. – 2014. – № 6. – С. 112-115.
 27. Волков, В.Т. Нанобактерия (перспективы изучения) / В.Т. Волков, Г.В. Смирнов, Н.Н. Волкова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2002. – № 5. – С. 5-11.
 28. Вощула, В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика / В.И. Вощула. – Минск, –2006. – 268 с.
 29. Вощула, В.И. Современные подходы к диагностике и лечению рентгенонегативного уролитиаза / В.И. Вощула, Ю.С. Савко // Медицинские новости. – 2013. – № 8. – С. 5-14.
 30. Выбор антимикробных препаратов при инфекции мочевыводящих путей / Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич [и др.] // Урология. – 2012. – № 2. – С. 4-8.
 31. Гаджиев, Н.К. Инновационные технологии лечения и метафилактики нефролитиаза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23 / Гаджиев Н.К. – Санкт-Петербург, 2018. – 43 с.
 32. Гайбуллаев, А.А. Применение комбинированных растительных мочегонных препаратов при уролитиазе / А.А. Гайбуллаев, С.С. Кариев, Б.Ш. Турсунов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 4. – С. 76-81.
 33. Георгиев, П.Г. Измерение размеров наночастиц методом динамического рассеяния света / П.Г. Георгиев. – Москва, 2013. – 13 с.
 34. Годовалов, А.П. Антимикробная активность производных некоторых растений / А.П. Годовалов, Л.П. Быкова // Современные научные исследования и разработки. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 58-61.
 35. Голованов, С.А. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе / С.А. Голованов, В.В. Дрожжева // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 2. – С. 24-29.

36. Голощапов, Е.Т. Прогнозирование и доклиническая диагностика риска мочевого камнеобразования с использованием биофизических технологий / Е.Т. Голощапов // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 11-15.
37. Голощапов, Е.Т. Современные представления о патогенезе мочевого камнеобразования / Е.Т. Голощапов, С.Х. Аль-Шукри, В.Л. Эмануэль // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 95-96.
38. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевых камней / Ю.Г. Аляев, Л.В. Егшатын, Л.М. Рапопорт, Е.В. Ларцова // Урология. – 2014. – № 5. – С. 35-39.
39. Горшенин, А.П. Влияние нанобактерий на качество и безопасность питьевой воды / А.П. Горшенин, Е.В. Гарасько, А.П. Пономарев // Водоснабжение и санитарная техника. – 2010. – № 12. – С. 20-24.
40. Гуляев, Н.И. В пользу инфекционной природы кальцинированного аортального стеноза / Н.И. Гуляев, Е.С. Белозеров // Актуальные вопросы современной инфектологии : материалы научно-практической конференции. – Великий Новгород: ВМедА, 2014. – С. 81-89.
41. Давидов, М.И. Влияние растительного препарата Канефрон® Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии / М.И. Давидов, А.М. Игошев // Здоровье мужчины. – 2015. – № 4. – С. 96-100.
42. Давидов, М.И. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии / М.И. Давидов, А.М. Игошев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 64-73.
43. Демидко, Ю.Л. Применение Блемарена при нефролитиазе / Ю.Л. Демидко, В.И. Руденко // Фарматека. – 2015. – № 3. – С. 71-75.
44. Дзеранов, Н.К. Мочекаменная болезнь : клинические рекомендации / Н.К. Дзеранов, Н.А. Лопаткин. – Москва: Оверлей, 2007. – 296 с.
45. Дзеранов, Н.К. Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза / Н.К. Дзеранов, Л.М. Рапопорт // Фарматека. – 2013. – № 3. – С. 43-47.
46. Диагностика и коррекция метаболических нарушений у больных рецидивным уролитиазом после удаления камней эндоскопическими методами. / Т.Х.

- Назаров, Б.Г. Гулиев, О.В. Стецик [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 22-28.
47. Динамическое светорассеяние – простой и чувствительный метод, позволяющий определять появление иммунных комплексов в биологических жидкостях / П.В. Кораблев, С.Б. Ланда, Е.В. Семенова, М.В. Филатов // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2015. – Т. 54, № 2. – С. 53-58.
 48. Дулов, А.А. Оценка уровня заболеваемости болезнями мочеполовой системы и экзогенных факторов риска / А.А. Дулов, В.А. Борисов, О.В. Клепиков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 331-337.
 49. Дутов, В.В. Растворение камней почек: кому? когда? как? / В.В. Дутов // Медицинский совет. – 2016. – № 9. – С. 14-20.
 50. Елисеев, М.С. Применение цитрата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом / М.С. Елисеев, И.С. Денисов, В.Г. Барскова // Современная ревматология. – 2012. – № 1. – С. 44-48.
 51. Ермоленко, Т.И. Перспективы применения фитопрепаратов в лечении мочекаменной болезни / Т.И. Ермоленко // Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 205-211.
 52. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы) / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 4-14.
 53. Зайцев, А.В. Хронический пиелонефрит / А.В. Зайцев, Г.Р. Касян, Р.Р. Харчилава // Урология. – 2016. – Т 3, № S3. – С. 11-17.
 54. Значение некоторых физико-химических и биохимических факторов мочи предрасполагающих к развитию рецидивного уролитиаза. / Т.Х. Назаров, М.А. Ахмедов, Е.О. Стецик [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – Т. 55, № 2. – С. 65-71.
 55. Имамвердиев, С.Б. Факторы риска мочекаменной болезни по данным Гусарского и Хачмазского районов Азербайджанской Республики /

- С.Б. Имамвердиев, Р.Т. Гусейнзаде // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-mochekamennoy-bolezni-po-dannym-gusarskogo-i-hachmazskogo-rayonov-azerbaydzhanskoj-respubliki> (дата обращения: 09.02.2019).
56. Инфекции верхних мочевых путей при мочекаменной болезни / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, В.С. Саенко [и др.]. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 62-64.
 57. Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник. / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2008. – 816 с.
 58. Исследование бактериального состава на удаленных камнях / Т.С. Перепанова, Д.К. Эгарбиев, Э.Р. Толордава [и др.] // Рациональная фармакотерапия в урологии материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2013. – С. 8-9.
 59. К вопросу о коралловидном нефролитиазе / В.Ф. Онопко, С.В. Зеленкова, С.А. Сысин, В.Н. Шаров // Сибирский медицинский журнал. – 2013.– № 3. – С. 9-12.
 60. К вопросу об инфекционном генезе камней почек (электронно-микроскопическое исследование) / Л.В. Диденко, Т.С. Перепанова, Э.Р. Толордава [и др.] // Урология. – 2012. – № 3. – С. 4-7.
 61. Калабеков, А.А. Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании / А.А. Калабеков, А.В. Казаченко, В.В. Иващенко // Журнал Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 1. – С. 8-14.
 62. Катола, В.М. Об инфицировании крови в норме и при патологии / В.М. Катола // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 47. – С. 111-116.
 63. Коган, М.И. Особенности минеральных метаболических изменений крови и мочи у больных коралловидным нефролитиазом Южного региона России / М.И. Коган, А.В. Хасигов, И.И. Белоусов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 56-59.

64. Коган, М.И. Стерильна ли моча здоровых женщин? / М.И. Коган, Ю.Л. Набока // Газета для урологов «Урология сегодня». – 2015. – № 4. – С. 5-8.
65. Комяков, Б.К. Урология : учебник. / Б.К. Комяков. – Санкт-Петербург: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 464 с.
66. Константинова, О.В. Метафилактика мочекислых камней почек / О.В. Константинова, Э.К. Яненко, В.А. Шадеркина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 3. – С. 8-11.
67. Константинова, О.В. Стандартизированный подход к ведению больных мочекаменной болезнью в амбулаторных условиях / О.В. Константинова, Э.К. Яненко, Р.М. Сафаров // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 4. – С. 33-38.
68. Константинова, О.В. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике / О.В. Константинова, В.А. Шадеркина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 1. – С. 11-14.
69. Кузнецова, Г.А. Качественный рентгенофазовый анализ : методические указания / Г.А. Кузнецова. – Иркутск: ИГУ, 2005. – 28 с.
70. Кузьмина, Ф.М. Метафилактика мочекаменной болезни на основе прогнозирования риска рецидива заболевания : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.23 / Кузьмина Ф.М. – Саратов, 2010. – 150 с.
71. Кутихин, А.Г. К вопросу о значении нанобактерий в медицине и биологии / А.Г. Кутихин, Е.Б. Брусина, А.Е. Южалин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 4. – С. 47-53.
72. Кутихин А.Г. Минерало-органические наночастицы: природа, биологический смысл, механизмы патогенности / А.Г. Кутихин // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mineralo-organicheskie-nanochastitsy-priroda-biologicheskiiy-smysl-mehanizmy-patogennosti>.
73. Кутлуев, М.М. Сроки рецидивирования после полного удаления конкрементов в разных отделах мочевой системы. Опыт пятилетнего

- наблюдения / М.М. Кутлуев, Р.И. Сафиуллин, К.С. Мочалов // Урология. – 2018. – № 1. – С. 20-25.
74. Лагун, Л.В. Формирование микробных биопленок у возбудителей острого и хронического пиелонефрита / Л.В. Лагун, Ю.В. Атанасова, Д.В. Тапальский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 3. – С. 18-23.
75. Лобзин, Ю.В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита с у детей и взрослых (обзор литературы) / Ю.В. Лобзин, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – Т. 52, № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-i-perspektivy-lecheniya-hronicheskogo-gepatita-s-u-detey-i-vzroslyh-obzor-literatury> (дата обращения: 02.03.2018).
76. Лобзин, Ю.В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации / Ю.В. Лобзин, Л.Н. Коновалова, Н.В. Скрипченко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – Т. 60, № 2. – С. 8-22.
77. Малих, М.А. Профилактические мероприятия, предупреждающие резидуальные и рецидивные камни / М.А. Малих // Вестник хирургии Казахстана. – 2012. – № 1. – С. 81-83.
78. Маньшина, Н.В. Курортное лечение болезней почек и мочевыводящих путей / Н.В. Маньшина // МС. – 2007. – № 2. – С. 30-37.
79. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии / С.А. Голованов, А.В. Сивков, В.В. Дрожжева, Н.В. Анохин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 1. – С. 52-57.
80. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: Влияние pH мочи / С.А. Голованов, А.В. Сивков, А.М. Поликарпова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 1. – С. 84-90.

81. Метафилактика мочекаменной болезни в смартфоне, или mHealth по-русски / Н.К. Гаджиев, С.С. Бровкин, В.Е. Григорьев [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 84-91.
82. Метафилактика оксалатного уролитиаза у больных с метаболическим синдромом / А.Ю. Шестаев, М.В. Паронников, В.В. Протошак [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 3. – С. 53-56.
83. Микрофлора почечных камней при мочекаменной болезни и поиск средств борьбы с биопленками уропатогенных бактерий / Э.Р. Толордава, И.Г. Тиганова, Н.В. Алексеева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 56-62.
84. Минералогический состав камней, факторы риска и метаболические нарушения у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом. / А.В. Кустов, А.И. Стрельников, М.А. Морыганов [и др.] // Урология. – 2017. – № 4. – С. 22-26.
85. Многоточечный анализ минерального состава коралловидных камней в изучении особенностей их формирования / С.А. Голованов, М.И. Андрюхин, А.М. Поликарпова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 61-66.
86. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов // Нефрология. – 2010. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/modulatory-oksalatnogo-nefrolitiaz-a-ingibitory-kristallizatsii>.
87. Мочевые камни и биопленки / Т.С. Перепанова, Э.Р. Толордава, Ю.М. Романова, Д.К. Эгамбердиев // Материалы XII съезда Российского общества урологов. – Москва, 2012. – С. 190.
88. Мочекаменная болезнь / Н.А. Григорьев, И.В. Семенякин, В.А. Малхасян [и др.] // Урология. – 2016. – № 2-S2. – С. 37-69.
89. Мочекаменная болезнь : Российские клинические рекомендации / В.И. Руденко, И.В. Семенякин, В.А. Малхасян, Н.К. Гаджиев // Урология. – 2017. – № 2, Прил. – С. 30-63.

90. Набер, К.Г. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний / К.Г. Набер, Т.С. Перепанова // РМЖ Хирургия. Урология. – 2012. – № 18. – С. 922.
91. Назаров, Т.Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.40 / Назаров Т.Х. – Санкт-Петербург: ВМедА, 2009. – 421 с.
92. Нанобактерия – космическая гостья и проблемы современной экологии и медицины / В.Т. Волков, Г.В. Смирнов, Н.Н. Волкова, Д.Г. Смирнов // Доклады ТУСУР. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 123-127.
93. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, Х.С. Ибишев, И.А. Гудима // Урология. – 2014. – № 5. – С. 48-52.
94. Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2 типа: современные представления об особенностях камнеобразования и влиянии сахароснижающей терапии на литогенез / С.К. Яровой, С.А. Голованов, М.Р. Хазиахметова, О.В. Джалилов. // Урология. – 2017. – № 3. – С. 92-97. – doi: 10.18565/urol.2017.3.92-97.
95. mHealth – новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении / И.А. Шадеркин, А.А. Цой, А.В. Сивков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 142-148.
96. Новые подходы к ранней метафилактике уrolитиаза / О.В. Основин, В.М. Попков, Б.И. Блюмберг [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 2. – С. 332-334.
97. Осипов, Г.А. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс спектрометрии / Г.А. Осипов, Н.Ф. Федосова, К.В. Лядов // Здравоохранение и медицинские технологии. – 2007. – № 5. – С. 20-23.
98. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Г.А. Осипов

- // Химический анализ в медицинской диагностике. – Москва: Наука, 2010. – С. 293-368.
99. Оценка состава конкремента в лечении мочекаменной болезни / А.В. Акопян, С.Н. Зоркин, Л.Е. Воробьева [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 42-45.
 100. Патогенетическая метафилактика камнеобразования у больных с билатеральным рецидивирующим нефролитиазом / М.И. Горбачев, С.Б. Ланда, С.Х. Аль-Шукри [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. XX, № 2. – С. 66-69.
 101. Патогенетические варианты мочекаменной болезни / П.С. Бакетин, Р.А. Моллаев, Д.А. Мазуренко [и др.] // Педиатр. – 2017. – №1. – С. 95-105.
 102. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла при уролитиазе / С.Б. Ланда, С.Х. Аль-Шукри, М.И. Горбачев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 6. – С. 17-23.
 103. Пашкова, Т.М. Факторы персистенции неферментирующих микроорганизмов, выделенных из мочи при мочекаменной болезни / Т.М. Пашкова, О.Л. Карташова // Проблемы медицинской микологии. – 2017. – № 2. – С. 116.
 104. Подойницын, А.А. Особенности спектра и резистентности к антибиотикам микрофлоры у больных после литотрипсии / А.А. Подойницын, А.Б. Зулькарнаев, Е.В. Русанова // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 30. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-spektra-i-rezistentnosti-k-antibiotikam-mikroflory-u-bolnyh-posle-litotripsii> (дата обращения: 01.03.2020).
 105. Полиенко, А.К. Взаимосвязь органических и неорганических веществ при формировании мочевых камней / А.К. Полиенко, В.С. Бощенко, О.А. Севостьянова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 52-58.
 106. Полиенко, А.К. Минеральный состав, морфология и структура уролитов : дис. ... д-ра геол.-минерал. наук: 25.00.05 / Полиенко А.К. – Томск, 2014. – 302 с.

107. Пономарев, А.П. Морфологические особенности строения нанобактерий, выявленных в крови животных / А.П. Пономарев, Е.В. Белик, А.А. Молева // Нанотехнологии: наука и производство. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 15-22.
108. Попенко, Е.В. Клиническая значимость определения цитрата мочи у больных с мочекаменной болезнью / Е.В. Попенко // Вестник хирургии Казахстана. – 2012. – Т. 29, № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-znachimost-opredeleniya-tsitrata-mochi-u-bolnyh-s-mochekamennoy-boleznyu>.
109. Применение метода динамического светорассеяния для исследования обратимых мегамолекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уролитиаза / С.Б. Ланда, В.В. Егоров, А.Б. Чухловин, Ю.В. Эмануэль // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – Т. 25, № 6. – С. 33-39.
110. Просяников, М.Ю. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни / М.Ю. Просяников, О.В. Константинова, Н.В. Анохин // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2017. – Т. 32, № 3. – URL: https://umedp.ru/articles/rol_fitoterapii_v_metafilaktike_mochekamennoy_bolezni.html.
111. Раджабов, У.А. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии / У.А. Раджабов, Т.С. Перепанова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 80-83.
112. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в Московском регионе. Исследование I. Сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 гг. / С.А. Голованов, А.В. Сивков, Н.К. Дзеранов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 3. – С. 27-32.
113. Растительный препарат канефрон Н в лечении больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко, В.С. Саенко [и др.] // Урология. – 2012. – № 6. – С. 22-25.
114. Реабилитация больных с уратным и смешанным уролитиазом / М.И. Андрюхин, П.И. Мотин, С.А. Пульбере, М.Н. Исрафилов // Урология. – 2015. – № 1. – С. 4-7.

115. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек / Т.С. Перепанова, Д.К. Эгамбердиев, У.А. Раджабов [и др.] // Материалы XIII Конгресса Российского общества урологов. – Москва, 2013. – С. 304-305.
116. Роль инфекции мочевых путей в развитии рецидивного нефролитиаза / К.Р. Хамидуллин, А.М. Пушкарев, А.И. Тарасенко, В.Н. Павлов // Урология. – 2017. – № 5. – С. 150-155.
117. Роль локальных инфекций в генезе мочекаменной болезни / А.Б. Чухловин, Ю.В. Эмануэль, О.В. Напалкова [и др.] // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 11-16.
118. Роль уреазопродукции и способности к биопленкообразованию уропатогенов в генезе камней почек / Т.С. Перепанова, Э.Р. Толордава, Л.В. Диденко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в урологии : VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Тезисы доклада, 7-8 февраля 2013. – Москва, 2013. – С. 10-11.
119. Россоловский, А.Н. Мочекаменная болезнь: эволюция представлений / А.Н. Россоловский, О.Л. Березинец, Б.И. Блюмберг // Актуальные проблемы фундаментальной и клинической уронефрологии – 2014 : заочная конференция. – ID: 2014-01-1276-R-3334.
120. Саенко, В.С. Метафилактика мочекаменной болезни : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.40 / Саенко В.С. – Москва, 2007. – 450 с.
121. Связь инфекции мочевых путей и химической структуры камня почки / Т.С. Перепанова, Д.К. Эгамбердиев, У.А. Раджабов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в урологии материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2013. – С. 12-13.
122. Синтез нечетких решающих правил прогнозирования эффективности литолиза уратных камней почек / А.Г. Коцарь, С.П. Серегин, А.В. Новиков [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 154, № 11. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sintez-nechetkih-reshayuschih-pravil-prognozirovaniya-effektivnosti-litoliza-uratnyh-kamney-pochek>.

123. Ситдыкова, М.Э. Метафилактика мочекаменной болезни с учетом риска рецидива заболевания / М.Э. Ситдыкова, Ф.М. Кузьмина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 85-87.
124. Современная диагностика и лечение коралловидных камней почек / Е.В. Берников, Д.А. Мазуренко, В.Н. Лисицин, П.В. Веренинов // Вопросы урологии и андрологии. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 39.
125. Современная консервативная (цитратная) терапия при уратных камнях мочеточников / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт [и др.] // Урология. – 2014. – № 5. – С. 10-13.
126. Современные исследования эффективности цитратной терапии уратного нефролитиаза в России / А.Д. Каприн, А.А. Костин, К.В. Иваненко, С.В. Попов // МС. – 2017. – №11. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-issledovaniya-effektivnosti-tsitratnoy-terapii-uratnogo-nefrolitiaz-a-v-rossii>.
127. Современные представления об эпидемиологии и патогенезе уролитиаза / В.Ф. Куликовский, С.В. Шкодкин, С.А. Батищев [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 5-13.
128. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни / Э.К. Яненко, Д.С. Меринов, О.В. Константинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 3. – С. 19-24.
129. Современные тенденции работы урологического стационара. Опыт клиники / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 3. – С. 112-116. – doi: 10.20333/2500136-2017-3-112-116.
130. Состояние, проблемы и перспективы развития Российской урологической службы / О.В. Кривонос, Е.И. Скачкова, В.А. Малхасян, Д.Ю. Пушкарь // Урология. – 2012. – № 5. – С. 5-12.
131. Сравнительный анализ микробного спектра мочи и конкрементов у пациентов с рецидивным нефролитиазом после проведенного хирургического лечения / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, К.Р. Хамидуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 99-103.

132. Стародубов, В.И. Общественное здоровье и здравоохранение: Национальное руководство / В.И. Стародубов. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2013. – 624 с.
133. Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси / В.И. Вощула, Д.М. Ниткин, В.Ю. Лелюк [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 2. – С. 18-25.
134. Сулейманов, С.И. Лабораторно-диагностические критерии выбора метода лечения мочекаменной болезни / С.И. Сулейманов, В.Г. Истратов, В.Ш. Рамишвили // Материалы IX научно-практической конференции урологов Дальнего Востока. – Хабаровск, 2010. – С. 80-82.
135. Теодорович, О.В. Анализ некоторых факторов, влияющих на рецидивность и течение уrolитиаза, у больных в различных возрастных группах / О.В. Теодорович, Н.Б. Забродина, И.М. Драгуда // Медицинский вестник МВД. – 2012. – № 3. – С. 42-44.
136. Тиктинский, О.Л. Мочекаменная болезнь / О.Л. Тиктинский, В.П. Александров. – Санкт-Петербург: Питер, 2000. – 347 с.
137. Толордава Э.Р. Изучение процесса образования биопленки патогенными микроорганизмами на поверхности почечных камней / Э.Р. Толордава, Т.С. Перепанова, Д.К. Егамбердиев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 31a-31b.
138. Толордава, Э.Р. Роль бактериальных биопленок в этиопатогенезе мочекаменной болезни : дис. ... канд. биол. наук : 03.02.03 / Толордава Э.Р. – Москва, 2014. – 120 с.
139. Трансформация подходов в лечении пациентов с коралловидным нефролитиазом / Е.И. Юшко, Ю.Т. Булдык, В.В. Бартошик [и др.] // Медицинская панорама. – 2015 – № 7. – С. 50-51.
140. Уратный нефролитиаз: литолиз и метафилактика / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт [и др.]. – Москва: Литтерра, 2016. – 48 с.
141. Уровень антибиотикорезистентности возбудителей калькулезного пиелонефрита в отделении урологического профиля города Волгограда в 2013

- г. / О.Н. Барканова, М.А. Векильян, Е.В. Реброва, Ю.Б. Шепелева // Вестник ВолГМУ. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 27.
142. Ушкалова, Е.А. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине / Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 2. – С. 37-42.
 143. Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом / Д.А. Гусакова, С.Ю. Калинин, А.А. Камалов, Ю.А. Тишова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 2. – С. 61-64.
 144. Филиппова, А.С. Мочекаменная болезнь. Заболеваемость. Динамика. Прогноз / А.С. Филиппова // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 115-116.
 145. Формирование биопленок уропатогенами на мочевых камнях / Т.С. Перепанова, Э.Р. Толордава, Ю.М. Романова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № S2. – С. 212.
 146. Харитонов, Л.А. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику / Л.А. Харитонов, К.И. Григорьев, С.Н. Борзакова // ЭиКГ. – 2019. – Т. 161, № 1. – С. 55-63.
 147. Хорошко, Е.В. Реабилитация больных мочекаменной болезнью на курортах Кавказских минеральных вод / Е.В. Хорошко, А.А. Третьяков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 95-98.
 148. Хотько, Д.Н. Коррекция перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при различном солевом составе конкрементов у больных уролитиазом после дистанционной ударно-волновой литотрипсии : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Хотько Д.Н. – Саратов, 2010. – 137 с.
 149. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость Клиническая лабораторная диагностика / А.Г. Платонова, Г.А. Осипов, Н.Б. Бойко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 12. – С. 46-55.

150. Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (клиническое наблюдение) / В.В. Макашова, Х.Г. Омарова, О.Н. Хохлова, Т.Н. Лукашенко // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 8 (II). – С. 92-96.
151. Частота и возможные причины мочекаменной болезни у детей и подростков с сахарным диабетом / И.Ю. Балалаева, Л.И. Ширяева, А.П. Швырев [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 151-155.
152. Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий различного происхождения в многопрофильном стационаре / Н.С. Козлова, Н.Е. Баранцевич, Л.В. Иванова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2016. – № 3. – С. 30-35.
153. Шарафутдинов, М.А. Первичная и общая заболеваемость населения болезнями мочеполовой системы: динамика и прогноз / М.А. Шарафутдинов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – № 4. – С. 5.
154. Щербакова, Е.М. Заболеваемость населения России, 2014-2015 годы / Е.М. Щербакова. – Демоскоп Weekly, 2016. – № 683-684. – URL: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0683/barometer683.pdf>.
155. Эгамбердиев, Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Эгамбердиев Д.К. – Москва, 2013. – 98 с.
156. Эффективность современных медико-организационных инноваций при оказании лечебно-диагностической помощи урологическим больным в условиях городской многопрофильной больницы / И.В. Сергейко, С.В. Королёв, Е.И. Дубынина, Е.И. Нестеренко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Т. 36, № 2. – С. 17-24.
157. Яровой, С.К. Фитопрепараты в комплексном лечении и метафилактике нефролитиаза / С.К. Яровой // ТМЖ. – 2016. – Т. 63, № 1. – С. 19-22.
158. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization / J.O. Cisar, D.Q. Xu, J. Thompson [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2000. – Vol. 97, № 21. – P. 11511-11515.

159. An update and practical guide to renal stone management / N. Johri, B. Cooper, W. Robertson [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 116, № 3. – P. 159-171.
160. Bird, V.Y. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? / V.Y. Bird, S.R. Khan // *Arch. Esp. Urol.* – 2017. – Vol. 70, № 1. – P. 12-27.
161. Borysewicz-Sańczyk, H. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children / H. Borysewicz-Sańczyk, T. Porowski, A. Hryniewicz // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 53-57.
162. Brubaker, L. The new world of the urinary microbiota in woman / L. Brubaker, A.J. Wolfe // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 5. – P. 644-649. – doi:10.1016/j.ajog.2015.05.032.
163. Campbell-Walsh urology / A.J. Wein, L.R. Kavoussi, A.V. Partin, C.A. Peters. – Eleventh edition. – Elsevier, 2016. – P. 1170-1300.
164. Carr, R.J. A new theory of the formation of renal calculi / R.J. Carr // *Brit. J. Urol.* – 1954. – Vol. 26. – P. 105.
165. Carvalho, M. Role of Tamm–Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization / M. Carvalho, R.A. Mulinari, Y. Nakagawa // *Brazil. J. Med. Biol. Res.* – 2002. – Vol. 35. – P. 1165-1172.
166. Cell biology of pathologic renal calcification: contribution of crystal transcytosis, cell-mediated calcification, and nanoparticles / V. Kumar, G. Farrell, S. Yu [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2006. – Vol. 54. – P. 412-424.
167. Christensen, B. Posttranslational modification and proteolytic processing of urinary osteopontin / B. Christensen, T.E. Petersen, E.S. Sørensen // *Biochem J.* – 2008. – Vol. 411. – P. 53-61.
168. Ciftçioglu, N. Extraordinary growth phases of nanobacteria isolated from mammalian blood / N. Ciftçioglu, A. Pelttari, E. Kajander // *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* – 1997. – Vol. 3111. – P. 429-435.
169. Ciftçioglu, N. Nanobacteria-discovery of a new form of life / N. Ciftçioglu // *Horizons.* – 2006. – Vol. 31. – P. 7-8.

170. Coe, F.L. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones / F.L. Coe, E.M. Worcester, A.P. Evan // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2016. – Vol. 12, № 9. – P. 519-533. – doi: 10.1038/nrneph.2016.101.
171. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group / D. Prezioso, P. Strazzullo, T. Lotti [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2015. – Vol. 87, № 2. – P. 105-120.
172. Effect of phyllanthus niruri on metabolic parameters of patients with kidney stone: a perspective for disease prevention / N.D. Pucci, G.S. Marchini, E. Mazzucchi [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 758-764.
173. Eisner, B.H. Pharmacologic treatment of kidney stone disease / B.H. Eisner, D.S. Goldfarb, G. Pareek // *Urol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 21-30.
174. Epidemiology of stone disease across the world / I. Sorokin, C. Mamoulakis, K. Miyazawa [et al.] // *World J. Urol.* – 2017. – Vol. 35, № 9. – P. 1301-1320. – doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
175. Epidemiology of urolithiasis for improving clinical practice / T. Yasui, R. Ando, A. Okada [et al.] // *Hinyokika Kiyo.* – 2012. – Vol. 58, № 12. – P. 697-701.
176. Factors Influencing Fluid Intake Behavior Among Kidney Stone Formers / L.R. McCauley, A.J. Dyer, K. Stern [et al.] // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 187. – P. 1282-1286. – doi: 10.1016/j.juro.2011.11.111.
177. Fink, H.A. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / H.A. Fink, J.W. Akornor, P.S. Garimella // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 56, № 1. – P. 72-80.
178. Folk, R.L. Nanobacteria / R.L. Folk // *J. University of Texas at Austin USA.* – 1998. – Vol. 8. – P. 462-467.
179. Geriatric urolithiasis in the emergency department: risk factors for hospitalization and emergency management patterns of acute urolithiasis / S. Arampatzis, G. Lindner, F. Irmak [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 117.

180. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies / M.J. Roughley, J. Belcher, C.D. Mallen, E. Roddy // *Arthritis Res.* – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 90.
181. Guidelines on Urolithiasis / C. Türk, A. Skolarikos, A. Neisius [et al.] // *European Urology Association.* – 2019. – URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>.
182. Guidelines on Urolithiasis / C. Türk, T. Knoll, A. Petřík [et al.]. – EAU, 2015. – URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf.
183. Guidelines on Urolithiasis / C. Türk, T. Knoll, A. Petřík [et al.]. – EAU, 2016. – URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urolithiasis-2016.pdf>.
184. Hamady, M. Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques and challenges / M. Hamady, R. Knight // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, № 17. – P. 1141-1152.
185. Impact of dietary calcium and oxalate, and oxalobacter formigenes colonization on urinary oxalate excretion / J. Jiang, J. Knight, L.H. Easter [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186, № 1. – P. 135-139.
186. Increased Water Intake as a Prevention Strategy for Recurrent Urolithiasis: Major Impact of Compliance on Cost-Effectiveness / Y. Lotan, I. Buendia Jiménez, I. Lenoir-Wijnkoop [et al.] // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189. – P. 935-939. – doi: 10.1016/j.juro.2012.08.254.
187. Kailas, A. From mobile phones to personal wellness dashboards / A. Kailas, C.C. Chong, F. Watanabe // *IEEE Pulse.* – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 57-63. – doi: 10.1109/MPUL.2010.937244.
188. Lieske, J.C. Can biologic nanoparticles initiate nephrolithiasis? / J.C. Lieske // *Nature Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 308-309.
189. Lynch, S.V. The human intestinal microbiome in health and disease / S.V. Lynch, O.N. Pedersen // *Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 2369-2379.
190. Martel, J. Purported nanobacteria in human blood as calcium carbonate nanoparticles / J. Martel, J.D. Young // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 5549-5554.

191. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU / A. Skolarikos, M. Straub, T. Knoll [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 4. – P. 750-763.
192. Morgan, M.S. Medical management of renal stones / M.S. Morgan, M.S. Pearle // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – P. 1-12.
193. Moudi, E. Nephrolithiasis in elderly population; effect of demographic characteristics / E. Moudi, S.R. Hosseini, A. Bijani // *J. Nephropathol.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 63-68. – doi: 10.15171/jnp.2017.11.
194. Nanobacteria: An infectious cause for kidney stone formation / N. Ciftcioglu, M. Björklund, K. Kuorikoski [et al.] // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – P. 1893-1898.
195. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators / K.P. Aggarwal, S. Narula, M. Kakkar, C. Tandon // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – 2013. – P. 292953.
196. New insights into the pathogenesis of renal calculi / H.S. Bagga, T. Chi, J. Miller, M.L. Stoller // *Urol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 1-12.
197. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis) / H. Han, A.M. Segal, J.L. Seifter, J.T. Dwyer // *Clin. Nutr. Res.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 137-152. – doi:10.7762/cnr.2015.4.3.137.
198. Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice / S. Bachmann, K. Mutig, J. Bates [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 3. – P. F559-F567.
199. Robertson, W.G. Do "inhibitors of crystallisation" play any role in the prevention of kidney stones? A critique / W.G. Robertson // *Urolithiasis.* – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 43-56.
200. Sakhaee, K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones / K. Sakhaee // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 241-245. – doi: 10.1007/s40620-013-0034-z.
201. Schneider, P. Professor Enderlein's Forschung aus heutiger Sicht / P. Schneider // *Sanum-Post.* – 2001. – Vol. 56. – P. 2-11.

202. Schwaderer, A.L. The association between bacteria and urinary stones / A.L. Schwaderer, A.J. Wolfe // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 32. – doi: 10.21037/atm.2016.11.73.
203. Seitz, C. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis / C. Seitz, H. Fajkovic // *World J. Urol.* – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 1087-1092. – doi: 10.1007/s00345-013-1140-1.
204. Shah, J. Urolithiasis through the ages / J. Shah, H.N. Whitfield // *BJU Int.* – 2002. – Vol. 89. – P. 801-810.
205. Shiekh, F.A. Lithogenesis: induction of renal calcifications by nanobacteria / F.A. Shiekh, M. Khullar, S.K. Singh // *Urol. Res.* – 2006. – Vol. 34. – P. 53-57.
206. Singh, V.K. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review / V.K. Singh, P.K. Rai // *Biophys Rev.* – 2014. – Vol. 6, № 3-4. – P. 291-310. – doi: 10.1007/s12551-014-0144-4.
207. Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells / J. Manissorn, K. Fong-Ngern, P. Peerapen, V. Thongboonkerd // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1798. – doi: 10.1038/s41598-017-01953-4.
208. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function / A. Renigunta, V. Renigunta, T. Saritas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 3. – P. 2224-2235.
209. Tamm, I. Characterisation and separation inhibitor of viral hemagglutination present in urine / I. Tamm, F.L. Horsfall // *Proc. Biol. Med.* – 1950. – Vol. 74. – P. 108-114.
210. The association between a low urine pH and the components of metabolic syndrome in the Korean population: Findings based on the 2010 Korea National health and nutrition examination survey / Y.H. Cho, S.Y. Lee, D.W. Jeong [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 19, № 7. – P. 599-604.
211. The elementome of calcium-based urinary stones and its role in urolithiasis / K. Ramaswamy, D.W. Killilea, P. Kapahi [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2015. – Vol. 12, № 10. – P. 543-557.

212. The human gut microbiom: implication for future health care / J.M Kinross, A.C. von Roon, E. Holmes [et al.] // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 396-403.
213. The microbiom and development: a mother's perspective / A.L. Prince, K.M. Antony, J. Ma, K.M. Aagaard // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32. – P. 14-22.
214. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection / S.A. Whiteside, H. Razvi, S. Dave [et al.] // *Nature Rev. Urol.* – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 81-90.
215. The New Epidemiology of Nephrolithiasis / J. Shoag, G.E. Tasian, D.S. Goldfarb, B.H. Eisner // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 273-278. – doi: 10.1053/j.ackd.2015.04.004.
216. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease / L. Rampoldi, F. Scolari, A. Amoroso [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80, № 4. – P. 338-347.
217. The role of osteopontin on calcium oxalate crystal formation / E. Konya, T. Umekawa, M. Iguchi, T. Kurita // *Eur. Urol.* – 2003. – Vol. 43. – P. 564-571.
218. Torgan, C. The mHealth Summit: Local & Global Converge / C. Torgan. – Kinetics, 2009. – URL: <http://caroltorgan.com/mhealth-summit/>.
219. Trinchieri, A. Epidemiology of urolithiasis: an update / A. Trinchieri // *Clin. Cases Miner Bone Metab.* – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 101-106.
220. Urinary bacteria in adult women with urgency urinary incontinence / L. Brubaker, C.W. Nager, H.E. Richter [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2014. – Vol. 25, № 9. – P. 1179-1184.
221. Urine Is Not Sterile: Use of Enhanced Urine Culture Techniques To Detect Resident Bacterial Flora in the Adult Female Bladder / E.E. Hilt, K. McKinley, M.M. Pearce [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52, № 3. – P. 871-876.
222. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses / T. Knoll, A.B. Schubert, D. Fahlenkamp [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, № 4. – P. 1304-1311. – doi: 10.1016/j.juro.2010.11.073.

223. Weichhart, T. The multiple functions of Tamm-Horsfall protein in human health and disease: A mystery clears up / T. Weichhart, G.J. Zlabinger, M.D. Säemann // Wien. Klin. Wochenschr. – 2005. – Vol. 117, № 9-10. – P. 316-322.
224. Ying, W.Z. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats / W.Z. Ying, P.W. Sanders // Kidney Int. – 1998. – Vol. 54, № 4. – P. 1150-1156.
225. Zasloff, M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract / M. Zasloff // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 2810-2816.