

# Лечение и метафилактика фосфорнокислого нефролитиаза

**Мочекаменная болезнь – одно из наиболее распространенных заболеваний мочевыделительной системы, удельный вес которого в структуре урологической патологии на сегодняшний день достигает 25–40%. Аспектам профилактики и лечения этого состояния был посвящен доклад заведующего отделом мочекаменной болезни ГУ «Институт урологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Василия Васильевича Черненко, прозвучавший в рамках межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной урологии, онкоурологии, сексопатологии и андрологии», которая проходила 16–17 октября 2014 года в г. Яремче.**

– В зависимости от характеристик минерального состава все фосфорнокислые почечные камни могут быть разделены на магнийсодержащие (ньюберит, струвит, магний-аммоний фосфат моногидрат) и кальцийсодержащие (витлокит, даллит, гидроксилпатит, кислый кальция фосфат тригидрат). При этом у пациентов с уролитиазом чаще всего диагностируются струвитные камни (до 30% случаев), состоящие из магний-аммоний фосфата с карбонатом кальция или без него, которые также называют инфекционными камнями из-за того, что они ассоциированы с бактериями, расщепляющими мочевины на аммоний и углекислоту, вследствие чего создаются благоприятные условия для роста камня. К наиболее распространенным уреазопродуцирующим бактериям относятся *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, а также некоторые виды *Staphylococcus*. Виды *Proteus* – это подвижные грамотрицательные бактерии, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae* и устойчивые к действию большинства антибактериальных препаратов. Инфекции, вызванные этими возбудителями, тяжело поддаются лечению и достаточно часто приводят к развитию осложнений – острого или хронического пиелонефрита.

Необходимо отметить, что в настоящее время уреазы рассматриваются как значимый вирулентный фактор бактерий, вовлеченных в процесс формирования камня. Аммиак, образуемый путем энзимного гидролиза мочевины, способствует повышению рН мочи и приводит к ее перенасыщению ионами магния и кальция с их последующей кристаллизацией в виде струвита и апатита карбоната. Помимо действия уреазы, ускорению темпов образования камня способствуют также бактериальные эндополисахариды.

Результаты наблюдений указывают на то, что инфекционные камни наиболее часто встречаются у больных, склонных к рецидивирующим инфекциям мочевых путей. В группу повышенного риска формирования данного вида конкрементов входят женщины, люди пожилого возраста, дети с аномалиями развития мочевых путей, пациенты с сахарным диабетом, нейрогенными расстройствами мочевой системы, а также патологией спинного мозга. Клинические проявления струвитного уролитиаза весьма разнообразны. Как правило, инфекционные камни быстро увеличиваются в размерах, не вызывая при этом появления каких-либо клинических симптомов. В отличие от оксалатного и уратного нефролитиаза самопроизвольное отхождение струвитных конкрементов, сопровождающееся клинической картиной типичной почечной колики, встречается редко.

Сложности, связанные с лечением струвитного нефролитиаза, подтолкнули нас к проведению исследования, направленному на изучение взаимосвязи между химическим составом камней почек и микрофлорой мочи, а также разработку направленной метафилактики этих состояний. В исследовании приняли участие 53 мужчины и 65 женщин в возрасте 40–60 лет, страдающие от впервые выявленного (27,9% пациентов) или рецидивного (72,1%) нефролитиаза. В дооперационном периоде все больные прошли полное клиническое обследование, предусматривавшее проведение общеклинических лабораторных исследований, микробиологического анализа мочи с антибиотикограммой,

рентгенологического и ультразвукового исследования, радиоизотопной ренографии и определение рН мочи. После этого все больные были распределены в 4 группы: в первую вошли 34 пациента с магнийсодержащими конкрементами, представленными струвитом (30 случаев) и ньюберитом (4 случая); во вторую – 20 больных с кальцийсодержащими конкрементами – гидроксилпатитом (17 случаев) и брушитом (3 случая); в третью – 52 пациента со смешанными конкрементами, которые были разделены на подгруппы IIIa (струвит+ведделлит – 10 и струвит+вевеллит – 11 случаев) и IIIб (гидроксилпатит+ вевеллит – 31 пациент); в контрольную – 12 больных с оксалатными конкрементами (вевеллит – 9 и ведделлит – 3 случая).

В ходе исследования была выявлена прямая зависимость химического состава камней от щелочной реакции мочи (рН 7,2–8,0) и наличия в ней определенных возбудителей. В частности, инфицирование бактериями рода *Proteus* ассоциировалось с появлением струвитных камней у 30 (26,5%) больных, в то время как обнаружение в моче *E.coli* у 24 (20,3%) пациентов позволило распознать обнаруженные камни (брушит, ньюберит, гидроксилпатит) как условно-инфекционные. Особый интерес вызвала группа камней смешанного химического состава: струвит + вевеллит – 11 случаев (9,3%), рН мочи 7,0–7,8; струвит + ведделлит – 10 случаев (8,5%), рН мочи 7,0–7,8, возбудитель *Pseudomonas* spp. (инфекционные камни); вевеллит+ведделлит – 12 пациентов (10,2%), рН мочи 6,5–6,7, возбудитель *Enterococcus* spp.; гидроксилпатит+вевеллит – 31 случай (26,3%), рН мочи 6,4–6,6, возбудитель *Staphylococcus* spp./*Streptococcus* spp. + *E. coli* (условно-инфекционные камни). При этом рентгеноструктурный и микробиологический анализ показали наличие внутри конкремента уреазопродуцирующих микроорганизмов, что подтвердило важность максимально полного удаления камня в процессе терапии нефролитиаза и противорецидивных мероприятий.

Полученные результаты указывают на то, что все без исключения струвитные камни были инфицированы *Proteus* spp. Из 70% конкрементов состава гидроксилпатит выделялась *E. coli*, а из 25% вевеллитовых конкрементов – *Staphylococcus aureus*, что согласовывалось с данными N.U. Rahman о высокой степени инфицированности всех фосфорнокислых почечных конкрементов. Согласно результатам наблюдения совпадение вида уропатогена в моче больного и в навеске удаленного у него конкремента наблюдалось в 90,9% случаев (10 камней) при струвитах и в 100% случаев при гидроксилпатитах. Несмотря на то что у 1 больного со струвитным конкрементом в моче был высеян *Proteus vulgaris*, а в навеске – *Proteus morgani*, это не противоречило общему выводу о преобладании инфекции в процессе образования струвитных камней среди других факторов риска камнеобразования. В пользу этого свидетельствуют известные данные J.S. Rodman и С. Coker о значительном (20–30%) содержании матричного органического вещества в структуре фосфорных камней именно этого состава в отличие от шавелевокислых конкрементов, в котором оно не превышает 7–10%.

Необходимо подчеркнуть, что бактериальная уреазы способствует интенсификации процесса гидролиза мочевины до

аммиака и углекислоты, создавая тем самым благоприятные условия для формирования и дальнейшего роста камня. При этом реакция преобразования мочевины в аммиак, аммиака в аммоний и окисление от углекислоты в условиях ощелачивания мочи изменяется в пользу образования гидроксида аммония. В нормальном состоянии ощелачивание мочи вследствие образования аммония по принципу обратной связи замедляет темпы продукции этого соединения. При струвитном нефролитиазе этот процесс нарушается из-за присутствия в моче бактериальной уреазы, которая независимо от концентрации аммиака продолжает стимулировать его синтез. Щелочная окружающая среда также способствует гидратации углекислоты в угольную кислоту, которая затем распадается на  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}^+$ . Взаимодействие продуктов этого химического каскада с магнием создает плацдарм, необходимый для преципитации струвита (магний-аммоний фосфата). В то же время концентрации кальция, фосфата и карбоната способствуют осаждению карбонат-апатита и гидроксилпатита, заключая в себе компоненты струвитных камней. Результаты современных кристаллографических исследований свидетельствуют о том, что у человека струвитные камни представляют собой смесь струвита и карбонат-апатита.

В отличие от струвитных, камни фосфата кальция в основном состоят из апатита или брушита. Апатитовые конкременты формируются в слабощелочной, нейтральной или слабощелочной среде и считаются инфекционно-зависимыми камнями. В свою очередь брушитные камни могут развиваться в более кислой среде (при рН мочи ниже 6,6) на фоне дистального канальцевого почечного ацидоза, без участия в патологическом процессе инфекционного фактора. Также нами были выявлены определенные закономерности в процессе рецидивного камнеобразования фосфорнокислых конкрементов. В частности, было показано, что на протяжении первого месяца послеоперационного периода может произойти формирование рецидивного струвитного конкремента и его дальнейшее преобразование в коралловидный камень в течение 4–6 недель. Анализ группы пациентов со струвитными камнями (n=30), проведенный в рамках нашего исследования, показал, что у 16 больных рецидив заболевания развивался уже через 2–6 мес после проведенного лечения. При этом частота рецидивирования увеличивалась с течением времени: к концу 1-го года наблюдения рецидивы встречались у 70% пациентов, 3-го – у 96,7% людей.

В свою очередь апатитовые камни, считающиеся условно-инфекционными, формируются в слабощелочной, нейтральной или слабощелочной среде. Они могут рецидивировать как в раннем, так и отдаленном периоде. В нашем наблюдении частота раннего рецидивирования в данной когорте больных достигала 29,4%.

В контрольной группе (12 пациентов со шавелевокислыми конкрементами) случаев рецидивного камнеобразования на протяжении первого года после удаления камня зафиксировано не было, а при контрольном обследовании через 1,5 года рецидив заболевания произошел всего у 1 больного.

В группе больных со смешанными камнями почек (n=52) частота рецидивов достигала 2–5 случаев на каждом году наблюдения. При наличии конкрементов состава ньюберит у 1 из 4 пациентов рецидив возникал в течение первого года после



В.В. Черненко

удаления камня. Аналогичный тип течения заболевания (1 рецидив нефролитиаза на протяжении первого года метафилактики) был характерен для больных с брушитными камнями.

Полученные результаты послужили основой для разработки более эффективных подходов к метафилактике фосфорнокислого нефролитиаза, учитывающих этиологические и патогенетические факторы риска этой патологии. Они предусматривают необходимость идентификации возбудителя, определения его чувствительности к антибиотикам и рН мочи перед удалением рецидивных камней; проведения антибактериальной терапии за 2–3 дня перед хирургическим вмешательством с целью снижения активности воспалительных процессов в почке; активного дренирования почки, адекватной противомикробной терапии и подкисления мочи в послеоперационном периоде. Нефростома может быть удалена после улучшения результатов анализа мочи, снижения ее рН до 6,2–6,5 и восстановления пассажа мочи по мочеточнику пораженной почки.

Метафилактика фосфорнокислого нефролитиаза, обусловленного наличием инфекционных камней (струвит или смешанные камни с преобладанием струвита), должна проводиться в два этапа. На первом этапе (ранняя метафилактика) должна быть определена природа возбудителя, рН мочи, проведена антибактериальная терапия (в дооперационном периоде) и полное удаление камня при условии адекватного внешнего дренирования почки и подкисления мочи. Второй этап (отдаленная метафилактика) предусматривает постоянный контроль микробного пейзажа и рН мочи, регулярное обследование больного (общеклинические, ультразвуковое и рентгенологическое исследование), коррекцию рН мочи и водного режима, проведение антибактериальной терапии.

Таким образом, струвитные камни, состоящие из магний-аммоний фосфата с карбонатом кальция или без него, ассоциируются с наличием бактерий (*Proteus* spp. + *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp.), обладающих способностью расщеплять мочевины на аммоний и углекислоту, а также ощелачивать мочу. При выявлении специфического возбудителя и щелочной реакции мочи конкременты, содержащие в своем составе струвит (смеси струвита и апатит карбоната), могут быть классифицированы как инфекционные камни. Наличие в моче *E. coli* может изменять активность урокиназы и предпологает формирование камня даже в условиях недостаточной активности фермента. Эта группа фосфорнокислых камней образуется в менее щелочной моче (рН 6,4–6,7) и относится к условно-инфекционным камням. Также необходимо помнить о том, что при лечении рецидивов инфекционных камней достичь санации почки только за счет назначения больному антибактериальных препаратов крайне сложно. Современный подход к метафилактике фосфорнокислого нефролитиаза включает комплекс диагностических и лечебных мероприятий, которые являются эффективными при условии их своевременной реализации в полном объеме.

Подготовил **Антон Пройдак**

