



## **Механізм утворення оксалатних конкрементів за наявності уреазопродукуючих збудників у сечі (концепція)**

S.A. Vozianov, D. V. Koval, A. V. Rudenko, N. I. Zheltovska

### **► To cite this version:**

S.A. Vozianov, D. V. Koval, A. V. Rudenko, N. I. Zheltovska. Механізм утворення оксалатних конкрементів за наявності уреазопродукуючих збудників у сечі (концепція) . Medical perspectives (Medicni Perspektivi), 2017, 22 (2), pp.60-66. <10.26641/2307-0404.2017.2.109829>. <hal-01626158>

**HAL Id: hal-01626158**

**<https://hal.science/hal-01626158v1>**

Submitted on 30 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

УДК 616.61 - 003.7 - 022

**С.О. Возіанов** \*,  
**Д.В. Коваль** \*\*,  
**А.В. Руденко** \*,  
**Н.І. Желтовська** \*

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

ДУ «Інститут урології НАМН України» \*  
вул. Ю. Коцюбинського, 9-А, Київ, 04053, Україна  
Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради \*\*  
вул. Менделєєва, 3, Черкаси, 18009, Україна  
SE «Institute of urology of Academy of medical sciences of Ukraine» \*  
Льв. Кочубинського ст., 9-А, Київ, 04053, Ukraine  
Cherkasy Regional Hospital Cherkasy Regional Council \*\*  
Mendeleev st., 3, Cherkasy, 18009, Ukraine

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

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

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

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

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

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

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

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

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

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

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

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

Таблиця 1

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

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

Примітка. p>0,05/

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

композитів з іншими мінералами. Окремо було проаналізовано результати хімічного складу конкрементів за наявності *U.urealyticum* у сечі, отриманій безпосередньо з нирки d 14 хворих (табл. 2).

Таблиця 2

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

| Оксалатні (n / % ± m) |           |         |          | Фосфатні (n / % ± m) |          |        |           | Сечова<br>кислота |
|-----------------------|-----------|---------|----------|----------------------|----------|--------|-----------|-------------------|
| ведделіт              |           | вевеліт |          | струвіт              |          | апатит |           |                   |
| 4                     | 28,6±12,5 | 2       | 14,3±9,7 | 5                    | 35,7±7,7 | 3      | 21,4±11,7 |                   |
| 0                     |           |         |          |                      |          |        |           |                   |

Як виходить з наведених даних, у 6 хворих з виявленими в нирці уреазоплазмами спостерігався щавлевокислий нефролітіаз, 8 пацієнтів мали конкременти, що склалися з фосфатів. Аналізуючи отримані результати, ми звернули увагу на показники рН сечі ( $7,05 \pm 0,01$  та  $7,07 \pm 0,05$ ) у хворих, що мали уреазопродукуючі уропатогени (табл. 1), в той час як у пацієнтів, у яких сеча була умовно стерильна або виділялися бактерії, що не володіють уреазною активністю, рН була  $d$  межах  $6,10 \pm 0,03$  та  $6,29 \pm 0,03$  відповідно. Це визначило необхідність дослідити стан факторів

ризиків нефролітіазу, а саме: рН сечі та концентрацію щавелевої кислоти. Визначення показника рН сечі та мінерального складу конкрементів представлено в таблиці 3. Виявлено певні особливості: щавлевокислі конкременти (оксалати) утворюються за рН сечі  $6,44 \pm 0,32$  ( $n=17$ ), гідроксилапатити –  $6,87 \pm 0,05$  ( $n=4$ ), струвіти –  $7,27 \pm 0,03$  ( $n=15$ ). Це об'єктивізує умови precipitaції та росту ниркових конкрементів вказаного мінерального складу, тому що середній показник рН сечі у хворих за відсутності будь-яких мікроорганізмів становив  $6,1 \pm 0,03$ .

Таблиця 3

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

| Групи                                     | І група ( $n=36$ )    |                        |                       | ІІ група ( $n=12$ )           |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| мінеральний склад                         | оксалати $n=17$       | гідроксилапатити $n=4$ | струвіти $n=15$       | оксалати $n=7$<br>урати $n=5$ |
| рН сечі                                   | $6,44 \pm 0,32$<br>p1 | $6,87 \pm 0,05$<br>p2  | $7,27 \pm 0,03$<br>p3 | $6,1 \pm 0,03$<br>p4          |
| Концентрація щавелевої кислоти сечі, мг/л | $57,7 \pm 4,21$<br>p5 | $43,65 \pm 5,05$<br>p6 | $28,3 \pm 0,32$<br>p7 |                               |

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

Визначення концентрації щавелевої кислоти сечі в групі І, що презентовано в таблиці 3, показало, що сеча хворих з щавлевокислими конкрементами перенасичена щавелевою кислотою –  $57,7 \pm 4,21$  мг/л на фоні її нормальної концентрації в сечі при струвітах –  $28,3 \pm 0,32$  мг/л, при гідроксилапатитах цей показник також перевищував норму. Це й пояснює можливість кальцій оксалатного каменеутворення за визначених умов – перенасиченості сечі щавелевою кислотою при слабкокислій її реакції.

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

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

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

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

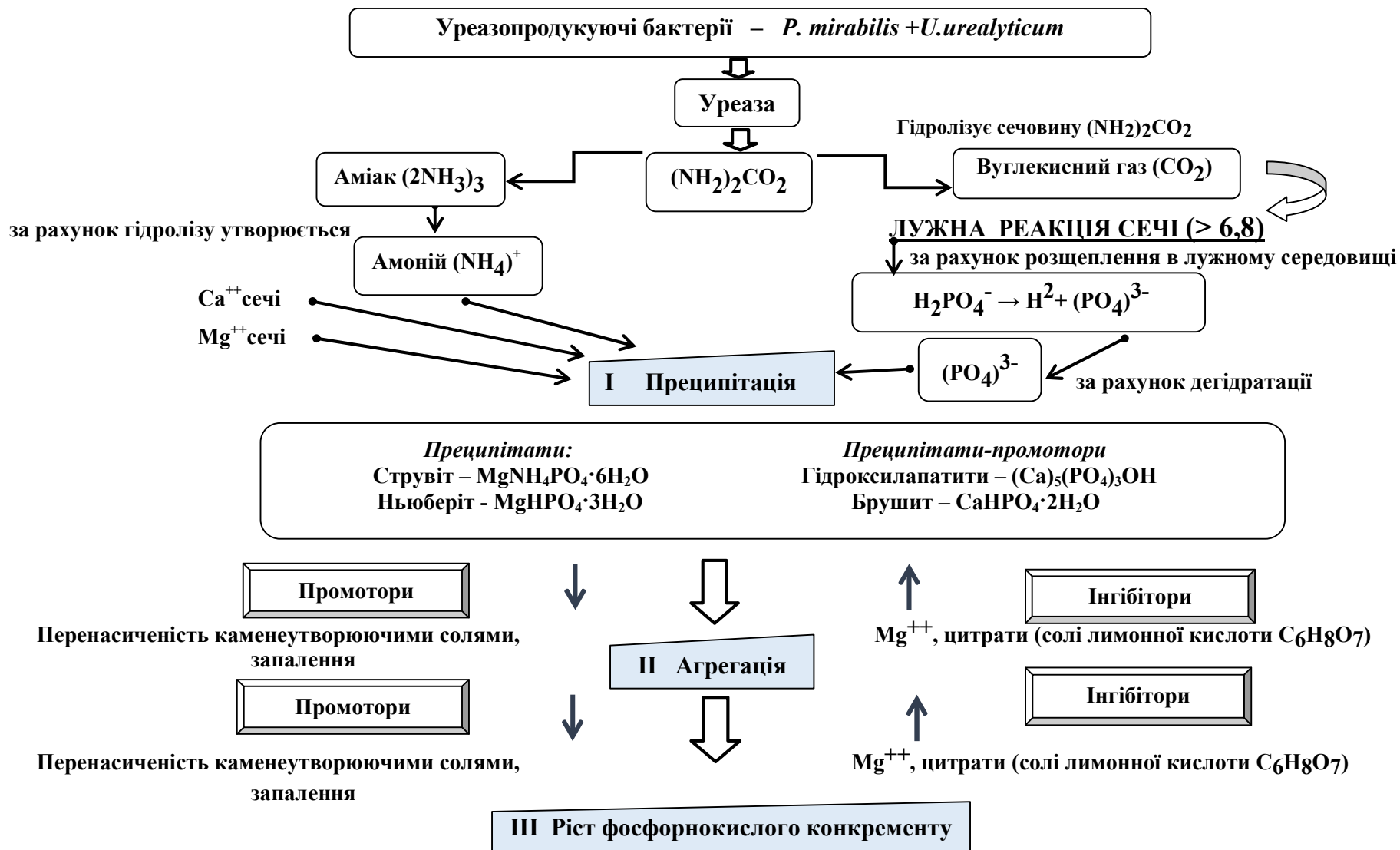


Рис. 1. Схема утворення фосфорнокислих конкрементів за наявності *P.mirabilis* та *U.urealyticum* у сечі хворих

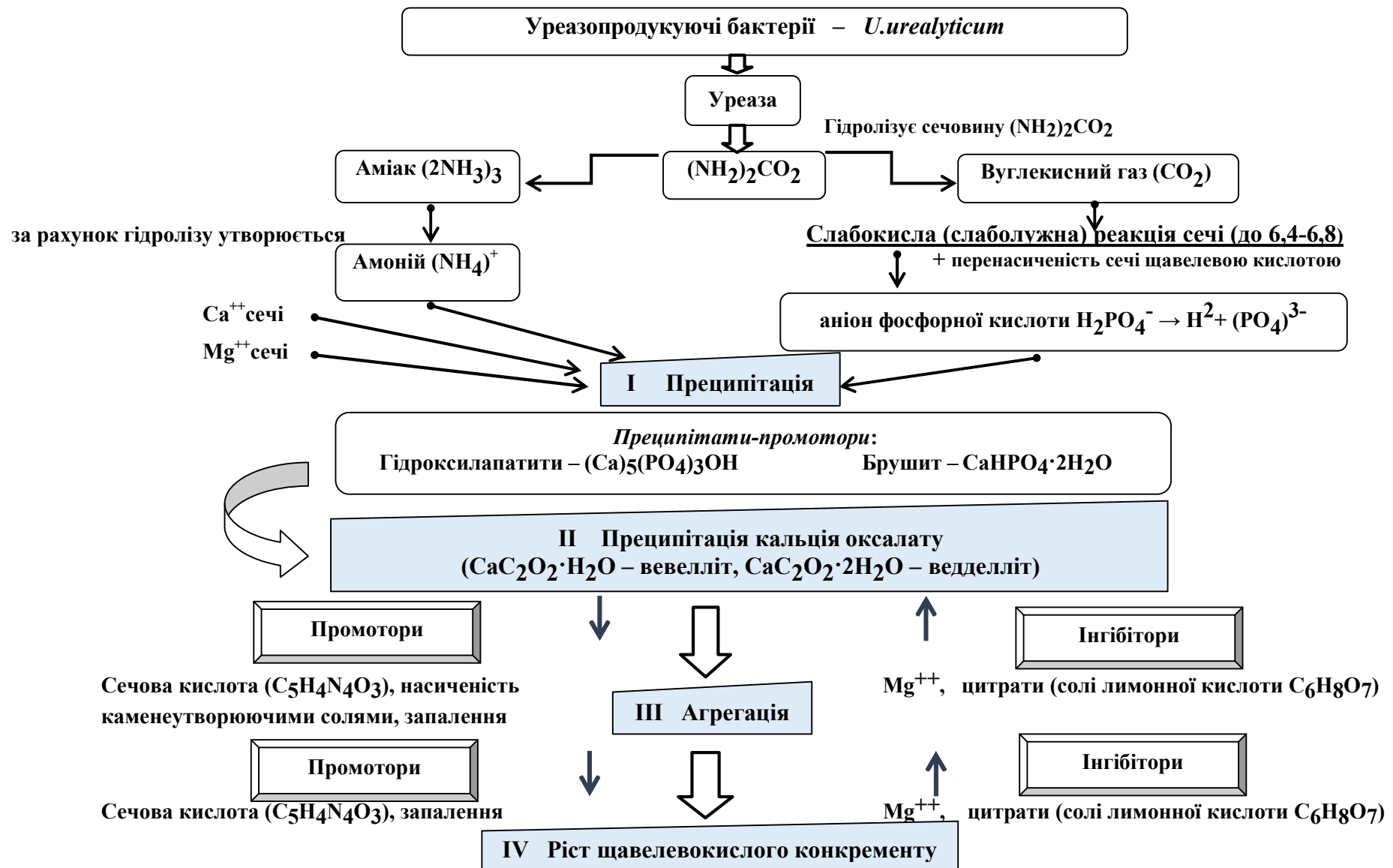


Рис. 2. Схема утворення щавелевокислих конкрементів за наявності *U.urealyticum* у сечі хворих. Власна концепція

## ПІДСУМОК

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

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

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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

## REFERENCES

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

11. Parmar MS. Kidney stones. British Medical J. 2004;328:1420-24.

12. Coker C, Poore CA, Xin L, Mobley HT. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* urinary tract infection. Microbes Infect. 2000;2:1497-505.

13. Rahman NU, Meng MV, Stoller ML. Infections and urinary stone disease. Curr. Pharm Des. 2003;9:975-81.

14. Rodman JS. Struvite stones. Nephron. 1999;81:50-9.

15. Torzewska A, Staczek P, Rozalski A. Crystallization of urine mineral components may depend on the chemical nature of *Proteus* endotoxin polysaccharides. J. Med. Microbiol. 2003;52:471-7.

Стаття надійшла до редакції  
18.04.2017



УДК 616.381-002-089.84

**А.Б. Кутовой \***,  
**С.О. Косульников \*\***,  
**Е.Н. Завизион \***,  
**Д.А. Степанский \***

### ЭТАПНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ РАЗЛИТОМ ПЕРИТОНИТЕ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» \*

кафедра хирургии № 2

(зав. – д. мед. н., проф. А.Б. Кутовой)

ул. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина

Днепропетровская клиническая областная больница им. И.И. Мечникова \*\*

(гл. врач – проф. С.А. Рыженко)

Соборная площадь, 14, Днепр, 49005, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» \*

Department of Surgery N 2

Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

email: dr.zavizion@gmail.com

Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospita. I.I. Mechnikov \*\*

Soborna sq., 14, Dnipro, 49005, Ukraine

**Ключевые слова:** разлитой перитонит, релапаротомия «по программе», санация брюшной полости, VAC

**Key words:** generalized peritonitis, programmed relaparotomy, abdominal cavity sanitations, VAC

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