

# Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии

## Metaphilactics of the infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy

U.A. Radzhabov, T.S. Perepanova

Urolithiasis is one of the actual problems of the routine urological practice, given the high prevalence and high recurrence rates. In the urological clinics the patients with urolithiasis make up approximately 40% of the contingent. Majority of them are in the most productive age of 30-50 years old. Nearly 30% of the stones have infectious genesis, caused by the production of urease, changes in the urine pH, biofilm formation and followed by the precipitation of the salts. Bacterial colonies form the organic matrices, serving as the core for the stone formation and growth. Percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) is a standard of care for staghorn stones with the clinical efficacy of 73-91%, nevertheless stone-free rate is not achievable in some cases. Despite the wide application of the high effective and non-invasive methods of the diagnostics and treatment of urolithiasis, the recurrence rate could be as high as 38.4%. The recurrence risk in patients with residual infectious stones is higher, than that in sterile calculi. Given that bacteria could stay long in the biofilms in the renal stones, they come out as a new core for the stone formation, which could be the most significant cause for recurrence. The destruction of stones during the PCNL could be a starting point for the activation of microorganism from the biofilms; their migration into the blood circulation and toxins could give a rise to infectious-inflammatory and septic complications. The biofilm rests on the pelvic mucosa and bacteriuria are the common risk factors for the stone recurrence postoperatively. This warrants the further search of the methods and medications to prevent the recurrence after PCNL.

У.А. Раджабов, Т.С. Перепанова

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**П**роблема мочекаменной болезни (МКБ) сохраняет свою актуальность во всем мире. Причем во многих странах, в том числе и России, неблагоприятные эндемичные регионы и социальные условия быта predisполагают к росту заболеваемости и заставляют искать новые подходы к диагностике и лечению больных мочекаменной болезнью [1]. Заболеваемость МКБ варьирует в различных странах, составляя 1-5% в Азии, 5-9% в Европе, 13% в Северной Америке и до 20% в Саудовской Аравии [2]. Абсолютное число зарегистрированных больных мочекаменной болезнью в Российской Федерации в период с 2002 по 2009 гг. увеличилось на 17,3%: с 629 453 до 738 130 случаев, динамика заболеваемости в целом имела тенденцию к росту [3].

В основе МКБ лежит ряд экзогенных и эндогенных факторов, приводящих к развитию нефролитиаза. Эндогенными причинами камнеобразования могут быть инфекции мочевых путей, особенно при формировании фосфатных камней [1]. Известна роль уреазопродуцирующих микроорганизмов в подщелачивании мочи, что способствует кристаллообразованию и формированию так называемых «инфекционных камней», которые составляют 30% всех мочевых камней [4]. Эта микрофлора является этиологическим фактором образования струвитных камней и причиной развития одного из осложнений МКБ – калькулезного пиелонефрита [5]. Огромное количество бактериальных клеток в виде колоний, наряду с единичными бактериальными клетками, образуют

органические матрицы, которые выполняют роль ядра для последующего формирования и роста камня [6]. Фермент уреазы является существенным фактором вирулентности бактерий, вовлеченных в процесс формирования камня. Наиболее частыми уреазопродуцирующими бактериями являются: *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, некоторые виды *Staphylococcus* [7, 8]. Более половины всех инфекций мочевыводящих путей вызваны уреазопродуцирующими микроорганизмами [9]. Мочевина мочи в присутствии бактериальной уреазы сначала гидролизует до аммиака и углекислого газа. Щелочная реакция мочи, получаемая в результате этой реакции (pH 7,2 – 8,0), благоприятствует образованию аммония. В присутствии бактериальной уреазы аммоний продолжает образовываться, вызывая дальнейшее повышение pH мочи. Щелочная реакция также способствует гидратации углекислого газа до угольной кислоты, диссоциирующей на ионы. Этот химический каскад, вместе с физиологической концентрацией магния, представляет необходимое условие для преципитации струвита. Карбонат апатит начинает кристаллизоваться при уровне pH мочи равной 6,8. Струвит выпадает в осадок при pH мочи больше 7,2 [10, 11]. Повышенная концентрация кальция, фосфата и карбоната способствуют преципитации апатита карбоната и гидроксипатита, тем самым эти кристаллы включаются в состав инфекционных камней [12]. Более того, микроорганизмы из микроколоний на слизистой лоханки и чашечек формируют биопленку. В последующем, в результате продолжающейся жизнедея-

тельности бактерий биопленка в сочетании с мукопротеинами и другими включениями мочи создает скелет матрикса, который постепенно минерализуется, способствуя росту камня. Только находясь в составе биопленки, микроорганизмы могут защититься от иммунной системы организма хозяина и действия антибиотиков [13,14]. В последние годы активно проводятся исследования по изучению роли биопленок в образовании «инфекционных камней». В работах Д.К. Эгамбердиева, было показано влияние бактериурии на частоту развития рецидивов камней. Наличие бактериурии – статистически доказанный фактор риска развития рецидива камней после перкутанной нефролитотрипсии и после других операций по поводу МКБ [15]. В этой связи особый интерес вызывает оценка роли бактериальных биопленок в развитии уролитиаза, поскольку именно биопленка совмещает в едином структурном образовании и экзополисахаридный матрикс и бактерии. Биопленка является резервуаром персистирующей инфекции и именно с ней связывают наличие осложнений (уросепсиса) при нефролитиазе [16]. В исследованиях Л. В. Диденко, Т. С. Перепановой и соавт., при электронной микроскопии на поверхности и внутри камней почек были обнаружены структуры, морфология которых была полностью идентична структуре биопленок, ранее изученных в экспериментальных условиях [17].

К настоящему времени накопилось значительное количество данных о том, что микроорганизмы в составе биопленки влияют на течение хронических воспалительных заболеваний. Биопленки обладают высоким уровнем толерантности к антителам, антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и фагоцитам [18]. Бактерии в составе биопленки координируют свое поведение через «quorum sensing» – это тип процесса принятия решений, в которых поведение координируется через химический словарь, как внутри одного вида бактерий, также и в микст – биопленке, между различными видами микроорганизмов, и может регулиро-

вать множество различных процессов, по существу служить в качестве простой сети связи. В качестве сигналов может быть использовано множество различных молекул [19]. Инфекционные камни растут быстро и обеспечивают безопасное окружение для бактерий, адгезированных в биопленке внутри камня [20].

Несмотря на широкое внедрение новых высокоэффективных неинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидива продолжает оставаться высокой, достигая 38,4% [21]. Риск развития рецидива камней у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» камней почек более высок, чем при конкрементах другого состава. Так как бактерии способны длительно находиться в почечных камнях в составе биопленки после дробления, оставшиеся мелкие фрагменты, выступают в качестве нового центра камнеобразования и это является одним из значимых причин рецидива нефролитиаза. Разрушение камней во время операции может являться пусковым механизмом активации роста микроорганизмов, интегрированных в биопленку, а миграция бактерий или их токсинов в сосудистое русло вызывать инфекционно-воспалительные и септические осложнения. Остатки биопленок на слизистой лоханки почки и бактериурия являются основными факторами риска рецидива камней в послеоперационном периоде [17]. Резидуальные фрагменты могут явиться причиной рецидива камней, который в сроки от 2 до 10 лет отмечается у 26 – 65% больных, причем, наличие микроорганизмов в моче перед операцией предрасполагает к дальнейшему росту остаточных конкрементов или рецидиву камнеобразования после эндоскопического лечения, в то время как взаимосвязи метаболических нарушений с ростом оставшихся камней не выявлено [22].

Риск развития рецидива камней почек у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» конкрементов более высок, чем при камнях неинфекционного ге-

неза. Так, в работе Е.М. Beck и соавт. отмечено, что через 3 месяца после дистанционной литотрипсии у 78% пациентов с фрагментами камней отмечали прогрессирование заболевания, т.е. рост камней [23].

Следует отметить, что рецидивное камнеобразование зависит от химической структуры камня. Так, образование рецидивного фосфатного или струвитного конкремента может произойти в первый месяц послеоперационного периода с последующим ростом до коралловидной формы в течение 4–6 недель. Апатитовые камни, которые считаются «условно инфекционными», ассоциируются с формированием их в слабощелочной, нейтральной или слабощелочной среде при pH выше 6,6. Рецидив этих камней может происходить в течение первого года или в более отдаленные сроки [24]. Характерно, что из струвита состоят в основном коралловидные камни почек. Вырастают они довольно быстро, чаще у женщин, страдающих хроническим циститом, пиелонефритом. В.П. Авдошин и соавт. указывают, что больные с нелеченными коралловидными почечными камнями теряют функцию почек на 50%, при двусторонней патологии больные через 5 лет умирают в 25% случаев, через 10 лет – в 40% [25]. N. Johri и соавт. высокий риск рецидивирования инфекционных камней связывают с бактериурией и наличием мелких фрагментов камней, оставшихся после операции. Кроме того авторы показали, что в моче и камнях почек у одного и того же пациента имеются различные микроорганизмы. Поэтому для профилактики рецидива камнеобразования они рекомендуют учитывать результаты бактериологического исследования не только мочи пациента, но и камня почки, извлеченного во время оперативного вмешательства. Если профилактические мероприятия не проводятся, то рецидив камнеобразования в течение трех лет отмечается почти у 40% пациентов [26].

Высокий риск рецидива инфекционных камней после перкутанной нефролитотрипсии является актуальной

проблемой и требует новых средств профилактики и лечения, разработки адекватных режимов и новых подходов антибактериальной профилактики [27, 28].

Стандартные методы антибактериального лечения направлены на отдаленно существующие планктонные клетки, в то время как бактерии внутри биопленки размножаются и вновь диссеминируют после завершения курса лечения, нередко формируя очаги хронической персистирующей инфекции, способствуя рецидиву заболевания [29]. На сегодняшний день подавляющее большинство исследователей считают, что антибактериальная профилактика значительно снижает частоту инфекционно-воспалительных осложнений и необходима при перкутанной и эндоскопических оперативных вмешательствах на почках и мочевых путях. Предпочтительным считается внутривенный путь введения антибактериального препарата, который, в отличие от внутримышечного и особенно перорального, обеспечивает создание гарантированной и прогнозируемой бактерицидной концентрации лекарственного препарата. Выбор последнего определяется диагнозом больного, видом оперативного вмешательства, а также фармакокинетическими особенностями вводимого вещества. По мнению В.А. Максимова и соавт. отсутствие роста микрофлоры при посеве мочи не является поводом к отмене антибактериальной профилактики [30].

В работах Т.С. Перепановой и соавт. показана эффективность продленного внутривенного введения ципрофлоксацина на протяжении всей операции для предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии [31].

Проблема профилактики рецидива инфекционных камней после перкутанной нефролитотрипсии требует поиска альтернативных антимикробных препаратов. Особый интерес при этом представляют пробиотики – препараты, содержащие живые бактерии нормофлоры. В последние годы в Российской Федерации применяются зарубежные и отечественные препараты на основе живых бактерий рода *Bacillus*. Многосторонними механизмами действия бацилл являются антагонистическая активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, высокая энзимная активность, продукция лизоцима, антибиотиков и антибиотик – подобных веществ, детоксицирующая активность [32]. К числу препаратов, содержащих в основе бактерии рода *Bacillus*, относится российский споровый пробиотик споробактерин сухой (штамм *Bacillus subtilis* 534). Препарат применяется в клинической практике для лечения воспалительных процессов и ран различного генеза, профилактики гнойно-септических осложнений до и после хирургических операций, профилактики послеоперационных гнойно – септи-

ческих осложнений в гинекологии [33].

Еще одним эффективным методом воздействия на биопленки является применение ультразвуковых волн, влияние которых приводит к усилению метаболических изменений в бактериях. Это делает их более уязвимыми к антибиотикам, и увеличивает проницаемость бактериальной стенки. Известно что, при непрерывном воздействии на биопленки низкочастотные волны более эффективны, чем высокочастотные волны [34]. Z.M. Patel и соавт. показали, что сочетание низкочастотного ультразвука с антибиотиком, может значительно повысить его бактерицидную активность и в отношении образования биопленки [35]. В работе Z. Hazan и соавт. было показано что, низкочастотные ультразвуковые волны (от 100 до 300 кГц) уменьшали формирование биопленок, позволяя катетерам фактически очищаться от адгезированных микроорганизмов. Авторы подтвердили свои результаты *in vivo* на кроликах в течение одной недели лечения. Лечение УЗИ волнами показало сильное ингибирование бактериальных биопленок [36].

Лечебные мероприятия при мочекаменной болезни должны заключаться не только в удалении камня, но и в проведении необходимого профилактического лечения с целью предотвращения рецидивного камнеобразования. ■

### Резюме:

Мочекаменная болезнь является актуальной проблемой в повседневной урологической практике в связи с высокими показателями заболеваемости и рецидива данного заболевания. Пациенты с мочекаменной болезнью составляют до 40% от всего контингента урологических стационаров. У большинства пациентов мочекаменная болезнь выявляется в наиболее трудоспособном возрасте – 30-50 лет. Около 30% камней почек имеют инфекционный генез, что обусловлено уреазо-продукцией, изменением pH мочи, биопленкообразованием, ведущим к преципитации солей в моче. Огромное количество бактериальных клеток в виде колоний образуют органические матрицы, которые приводят к формированию камня в роли ядра для роста камня. Перкутанная нефролитотрипсия при лечении коралловидных камней почек прочно зарекомендовала себя, обеспечивая клиническую эффективность в 73-91% наблюдений, однако не всегда удается удалить все фрагменты камней из почек. Несмотря на широкое внедрение новых высокоэффективных, неинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидива продолжает оставаться высокой, достигая 38,4%. Риск развития рецидива камней у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» камней почек более высок, чем при стерильных конкрементах. Так как бактерии способны длительно находиться в почечных камнях в составе биопленки, оставшиеся мелкие фрагменты выступают в качестве нового центра камнеобразования и это является одной из значимых причин рецидива нефролитиаза. Разрушение камней во время операции может являться пусковым механизмом активации роста микроорганизмов, интегрированных в биопленку, а миграция бактерий или их токсинов в сосудистое русло вызывать инфекционно-воспалительные и септические осложнения. Остатки биопленок на слизистой лоханки почки и бактериурия являются основными факторами риска рецидива камней в послеоперационном периоде.

Поиск методов и лекарственных препаратов для снижения частоты рецидива инфекционных камней после перкутанной нефролитотрипсии требует изучения.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, инфицированные камни, биопленки, профилактика рецидивов, метафилактика.

**Key words:** *nephrolithiasis, infected stones, biofilm, desias recurrence prevention, metaphylaxis*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Изд-во «Оверлей» 2007. С. 10-14.
2. Ramello A, Vitale C, Marangella D. Epidemiology of nephrolithiasis. // J Nephrol. 2000. Vol. 13, Suppl 3. P. 45-50.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. N 1. С. 4-10.
4. Preminger GM, Assimos DG, Lingemmen JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS. AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. // J Urol. 2005. Vol. 173, N 6. P. 1991-2000.
5. Сулейманов С.И., Кадыров З.А., Истратов В.Н., Рамишвили В.Ш. Роль инфекционного фактора в патогенезе уролитиаза. // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. N 7. С. 18-23.
6. Asplin JR, Mande NS, Coe FK. Evidence of calcium phosphate super saturation in the loop of Henle. // Am J Physiol. 1996. Vol. 270, N 4, Pt 2. P. 604-613.
7. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, Singh TP. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. // Int J Urol. 2005. Vol. 12, N 1. P. 12-16.
8. Черненко В.В., Ключ А.Л., Черненко Д.В., Савчук В.И., Желтовская Н.И. Метафилактика фосфорнокислого нефролитиаза в условиях определения его этиологических факторов. // Здоровье мужчины. 2013. N2. С. 111-114.
9. Thompson RB, Stamey TA. Bacteriology of infected stones. // Urology 1973. Vol. 2, N 6. P. 627-633.
10. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Koehrmann KU. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. // World J Urol. 2005. Vol. 23, N 5. P. 309-323.
11. Schwartz BE, Stoller ML. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. // Urol Clin North Am. 1999. Vol. 26, N 4. P. 765-778.
12. Stoller ML, Meng MV. Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. Totowa NJ: Humana Press. 2007. P. 309-325.
13. Вошула В.И., Лыш Е.Я., Станкевич С.И. Инфекция в этиопатогенезе мочекаменной болезни. // Медицинские новости. 2007. N 11. P. 113-118.
14. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. // В J U International 2000. Vol. 86, N 8. P. 939-941.
15. Эгамбердиев Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек: Дисс. ... кан. мед. наук. М., 2013. С. 20-84.
16. Marcus RJ, Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, McGill RL, Sureshkumar KK, Gahlot V. // Biofilms in nephrology. J Med Microbiol. 2003. Vol. 52, N 6. P. 471-477.
17. Диденко Л.В., Перепанова Т.С., Толордава Э.Р., Боровая Т.Г., Шевлягина Н.В., Эгамбердиев Д.К. К вопросу об инфекционном генезе камней почек. (электронно-микроскопическое исследование) // Урология. 2012. N 3. С. 4-7.
18. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки: состояние вопроса. // Травматология и ортопедия России. 2011. N 3. С. 119-125.
19. Higgins DA, Pomianek ME, Kraml CM, Taylor RK, Semmelhack MF, Bassler BL. The major Vibrio cholera autoinducer and its role in virulence factor production. // Nature. 2007. N 6. P. 883-886.
20. Nickel JC, Olson M, McLean RJ, Grant SK, Costerton JW. An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model. // Br J Urol. 1987. Vol. 59, N 1. P. 21-30.
21. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее. // Урология. 2007. N 6. С. 3-13.
22. El-Nahas AR, Eraky I, Shokeir AA, Shoma AM, El-Assmy AM, El-Tabey NA, Soliman S, Elshal AM, El-Kappany HA, El-Kenawy MR. Factors affecting stone free rate and complications of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone. // Urology 2012. Vol. 79, N 6. p. 1236-1241.
23. Beck EM, Riehle RA. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. // J Urol. 1991. Vol. 145, N 1. P. 6-9.
24. Черненко В.В., Черненко Д.В., Ключ А.Л. Фитопрофилактика рецидивного нефролитиаза. // Medical Nature. 2010. N 3. С. 32-33.
25. Авдошин В.П., Андрихин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза. М. 2013. С. 3-28.
26. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. // Nephron Clin. Pract. 2010. Vol. 116. N 3. p. 159-171.
27. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В., Дементьева А.В. Антибактериальная профилактика и терапия при урогинекологических операциях. // Российский медицинский журнал. 2007. Т. 15, N 12. С. 1000-1003.
28. Ishizaka K, Kobayashi S, Machida T, Yoshida K. Randomized prospective comparison of fosfomicin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery. // J Infect Chemother. 2007. Vol. 13, N 5. P. 324-31.
29. Lewis K. Persister cells and the riddle of biofilm survival. // Biochemistry. 2005. Vol. 70, N 2. P. 267-274.
30. Максимов В.А., Яровой С.К., Странадко М.В., Мисякова О.А. Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 1. С. 76-84
31. Перепанова Т.С., Зырянов С.К., Тищенко И.Ф., Круглов А.Н., Голованов С.А., Меринов Д.С., Арустамов Л.Д., Раджабов У.А. Поиск новых режимов антибиотикопрофилактики септических осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. // Урология. 2014. N 6. С. 92-94.
32. Пушкарев А.М. Эффективность пробиотика бактиспорина в терапии внутригоспитальных инфекций. // Урология. 2005. N 4. С. 48-53.
33. Давыдов Д.С. Экспериментальное обоснование клинического применения споробактерина в кардиохирургии: Автореф. дисс. ... кан. биол. наук. 2010. 104 с.
34. Scherba G, Weigel RM, O'Brien WD. Quantitative assessment of the germicidal efficacy of ultrasonic energy. // Appl Environ Microbiol. 1991. Vol. 57, N 7. P. 2079-2084.
35. Patel ZM, Hwang PH, Chernomorsky A, Bravo DT, Nguyen BL, Nestorova K, Nayak JV. Low-frequency pulsed ultrasound in the nasal cavity and paranasal sinuses: A feasibility and distribution study. // Int Forum Allergy Rhinol. 2012. Vol. 2, N 4. P. 303-308.
36. Hazan Z, Zumeris J, Jacob H, Raskin H, Kratysh G, Vishnia M, Dror N, Barliya T, Mandel M, Lavie G. Effective prevention of microbial biofilm formation on medical devices by low-energy surface acoustic waves. // Antimicrob Agents Chemother. 2006. Vol. 50, N 12. P. 4144-4152.