



КАМНИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРОЕНИЕ, АНАЛИЗ

**А. В. Кустов, А. И. Стрельников, Е. В. Лялякина, М. А. Морыганов,
Т. В. Кустова**

Кустов А.В., д-р хим. наук

Объединенный физико-химический центр растворов, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Российская Федерация, Академическая ул., 1, Иваново, Ивановская обл., 153045

E-mail: kustov@isuct.ru

Стрельников А.И., д-р мед. наук, профессор

Кафедра урологии и факультетской хирургии, Ивановская государственная медицинская академии Минздрава России, Шереметевский пр., 8, Иваново, Ивановская обл., Российская Федерация, 153012

E-mail: strelnikovprof@gmail.com

Лялякина Е.В., Морыганов М.А.

ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», ул. Любимова, 1, Иваново, Ивановская область, Российская Федерация, 153000

E-mail: okb-lab@ivanovo.ru

Кустова Т.В., канд. хим. наук

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский, 7, Иваново, Ивановская обл., Российская Федерация, 153000.

E-mail: kustova_tv@isuct.ru

Ключевые слова:

мочекаменная болезнь, высокая рецидивность, классификация и состав мочевого камня, методы анализа минералогического и химического состава конкрементов

В обзоре на основе анализа собственных и литературных данных представлены и обсуждаются методы исследования структуры, количественного химического и минералогического анализа мочевого камня и связи физико-химических характеристик конкрементов с имеющимися место для конкретного пациента факторами риска мочекаменной болезни, метаболическими и генетическими нарушениями. Показано, что мочевые камни имеют сложную организацию, могут содержать множество химических соединений, целый ряд которых образует устойчивые минералогические фазы определенной структуры. Рассмотрены основные типы мочевого камня и отмечено, что методы аналитической химии, элементного и рентгеноспектрального микроанализа могут быть использованы для исследования строения мочевого камня, однако не позволяют получить сведений об их минералогическом составе и микроструктуре, что важно для диагностики причин заболевания. Методы сканирующей электронной микроскопии, а также методы поляризационной микроскопии, ИК-Фурье спектроскопии и рентгенофазового анализа имеют неоспоримые преимущества при анализе мочевого конкремента и позволяют наглядно показать каким образом сведения о текстуре поверхности камней и наличии в них определенных минералогических фаз позволяют прояснить причину камнеобразования и назначить соответствующее лечение.



Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ), связанная с образованием и ростом органо-неорганических депозитов в мочевыделительной системе, продолжает оставаться важной медико-социальной проблемой, затрагивающей, как считается, от 1 до 20% населения Земного шара [1]. Во многих индустриально развитых странах Европы заболеваемость МКБ превышает 10% [1, 2], а эпидемиологические исследования последних лет отмечают стойкую тенденцию к росту частоты выявления мочевого камней среди населения. В частности, число впервые выявленных случаев МКБ на 100 тыс. человек населения в Российской Федерации за период с 2002 по 2014 год возросло на 25% [2], а в США, Западной Европе и, особенно, в странах Ближнего Востока оно еще значительно [1, 3]. Увеличение заболеваемости МКБ и рост рецидивности, составляющий за 10-летний период в среднем 50-75% [1, 4], ощутимо увеличивают расходы на амбулаторное и стационарное лечение пациентов, вызывая к концептуальным изменениям в стратегии лечения мочекаменной болезни. Принимая во внимание, что МКБ имеет патогенетическую связь с нефрокальцинозом, диабетом, атеросклерозом [5], а, судя по последним данным, и с опухолями мочевого пузыря [6], отсутствие простых и эффективных подходов к диагностике и консервативной терапии уролитиаза, основанных на сведениях о минералогическом и химическом составе камней, особенностях их структурной организации, суточной экскреции ингибиторов и промоуторов камнеобразования, создает объективные сложности в установлении причин заболевания, назначении адекватного подхода к лечению и коррекции имеющих место метаболических нарушений и факторов риска с целью снижения частоты рецидивного камнеобразования и угрозы развития перечисленных выше коморбидных патологических состояний [5].

Краеугольным камнем всех диагностических мероприятий считается количественное определение состава камня [7], которое в отечественных клиниках либо не проводится, либо ограничивается полуколичественным определением основных анионов (фосфаты, оксалаты, ураты), составляющих камень солей. Как показывают результаты множества исследований, для установления причин камнеобразования и назначения соответствующего метафилактического лечения этого в большинстве случаев недостаточно [1, 7]. Во-первых, как видно из таблицы 1, в камнях может находиться одновременно несколько минералов, дающих в растворе урат-, фосфат- или оксалат-ионы, и, таким образом, установить состав соли, зная лишь анион, невозможно.

Во-вторых, даже знание химического состава конкремента очень мало говорит о метаболических нарушениях и факторах риска МКБ, вызвавших образование конкрементов. Действительно, фосфатные камни на основе гидроксилapatита (ГА) образуются преимущественно в слабнокислой или нейтральной моче и часто связаны с почечным канальцевым ацидозом [7, 8]. Наоборот, струвитные и карбонатапатинные камни (также фосфаты), образующиеся при сильном защелачивании, вызванном инфицированием мочевыделительного тракта бактериями, продуцирующими уреазу [7,8]. Не сложно продемонстрировать, что аналогичная картина имеет место при анализе уратных и кальций-оксалатных камней [9-12].

**Таблица 1.** Разновидности и химический состав основных минералов, наиболее часто встречающихся в мочевых камнях [3]

Минерал	Химическое название	Формула
	Мочевая кислота	$C_5H_4N_4O_3$
	Дигидрат мочевой кислоты	$C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$
	Аммония дигидрогенурат	$C_5H_7N_5O_3$
	Натрия гидрогенурат моногидрат	$NaC_5H_3N_4O_3 \cdot H_2O$
	Цистин	$C_6H_{12}N_2O_4S_2$
	Ксантин	$C_5H_4N_4O_2$
	2,8 – дигидроксиадинин	$C_5H_5N_2O_2$
Вевеллит	Кальция оксалат моногидрат	$CaC_2O_4 \cdot H_2O$
Ведделлит	Кальция оксалат дигидрат	$CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$
Витлокит	Трикальция фосфат	$Ca_3(PO_4)_2$
Гидроксиллапатит	Пентакальция гидроксифосфат	$Ca_5(PO_4)_3OH$
Карбонатный апатит	Основной кальция фосфат с карбонатом	$Ca_{4,75}(PO_4)_{2,65}(OH)_{0,85}(CO_2)_{0,35}$
	Октакальция фосфат	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$
Ньюберит	Магния гидрофосфат тригидрат	$MgHPO_4 \cdot 3H_2O$
Струвит	Магния аммония фосфат гексагидрат Магния аммония фосфат моногидрат	$MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ $MgNH_4PO_4 \cdot H_2O$
Брушит	Кальция гидрофосфат дигидрат	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$
Кальцит, ватерит, арагонит	Кальция карбонат	$CaCO_3$
Опал, тридимит	Диоксид кремния	SiO_2
Гипс	Кальция сульфат дигидрат	$CaSO_4 \cdot 2H_2O$
Бобиерит	Тримагния фосфат октагидрат	$Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$
Гопеит	Цинка фосфат гексагидрат	$Zn_3(PO_4)_2 \cdot 4H_2O$
Монетит	Кальция гидрофосфат	$CaHPO_4$
	Тримагния ортофосфат пентагидрат	$Mg_3(PO_4) \cdot 5H_2O$
Ганнаит	Тримагния аммония фосфат октагидрат	$Mg_3(NH_4)_2$ $H_4(PO_4)_4 \cdot 8H_2O$
Моногидроксикальцит	Кальция карбонат моногидрат	$CaCO_3 \cdot H_2O$
Гумбольдтин	Железа оксалат дигидрат	$FeC_2O_4 \cdot 2H_2O$

Данные последних лет (см. [10-12] и ссылки там), включая и наши собственные клинико-лабораторные исследования [12], показывают, что связь целого ряда метаболических нарушений с минералогическим составом и текстурой камней на основе моно- и дигидратов оксалата кальция устанавливается вполне определенно. В частности, в проведенных во Франции, Италии и России исследованиях надежно установлено, что камни, содержащие большие количества дигидрата оксалата кальция характерны для более молодых пациентов и ассоциированы с выраженной гиперкальциурией и гипоцитратурией (быстрая кристаллизация), в то время как у пациентов с камнями на основе моногидрата оксалата кальция отклонения от нормы выражены заметно слабее (медленная кристаллизация) и часто связаны с гипероксалурией. Таким образом, очевидно, что количественное определение всех минералогических фаз камня чрезвычайно важно для правильной диагностики причин камнеобразования и выстраивания эффективной схемы метафилактической терапии с целью предотвращения рецидивов МКБ.



Классификация и строение мочевых камней

Итак, мочевые камни представляют собой твердые органо-неорганические образования биологического происхождения, локализованные в мочевыделительной системе [8, 13-15]. Подавляющее большинство мочевых камней состоит из кристаллов органической или неорганической природы, скрепленных так называемым матриксом [8, 15, 16], состоящим из растворимых в моче органических веществ – протеинов, гликозамингликанов, фосфолипидов и т.д. [13-16]. Обычно доля матрикса, дополнительно скрепляющего кристаллиты, колеблется на уровне 2-5% от массы камня и очень редко достигает больших значений [15, 16].

Хотя в отечественной клинической практике до сих пор используется упрощенная терминология, классифицирующая конкременты по анионам солей и делящая их на оксалаты, фосфаты, ураты и их смеси (см. выше) [2, 8], в настоящее время общепризнанной является минералогическая классификация мочевых конкрементов [13-15], согласно которой камни разделяются по основному минералу, содержащемуся в камне. Наиболее часто встречающиеся химические соединения органической и неорганической природы, которые являются структурными элементами мочевых камней человека, приведены в таблице 1. Одним из ведущих специалистов в исследовании структуры депозитов мочевыделительного тракта Г. Шубертом был проведен анализ более 100 000 мочевых камней и обнаружено 145 различных комбинаций минералов [13, 15], составляющих конкременты. Однако оказалось, что только 25 комбинаций (типов) камней имеют частоту выше 0,1% и лишь 13 выше 1% [15]. В человеческой популяции наиболее распространены камни на основе гидратов оксалата кальция, часто имеющие примесь апатитов. Их доля очень велика – они определяются более чем у 75% пациентов с МКБ. В основном это камни либо из чистого моногидрата оксалата кальция (КОМ), либо моногидрата с примесью определенного количества дигидрата оксалата кальция (КОД) и/или гидроксипатита.

2.1. Камни из гидратов оксалата кальция (кальций-оксалатные камни)

Камни из гидратов оксалата кальция являются наиболее распространенным типом мочевых конкрементов. Как видно рис. 1 а, б, конкременты данной разновидности характеризуются на ощупь плотной структурой, имеют округлую или неправильную форму, часто с поверхностью в виде шипов, при этом у многих пациентов они окрашены вследствие адсорбции содержащихся в моче продуктов разложения гема крови.

Среди гидратов оксалата кальция принято выделять две формы минералов (см. табл. 1): вевеллит (кальция оксалат моногидрат, КОМ, $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ведделлит (кальция оксалат дигидрат, КОД, $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). В ряде исследований сообщалось о наличии в ряде камней тригидрата оксалата кальция (КОТ), однако эта точка зрения до сих пор не является общепризнанной [15]. Тем не менее, при рентгенофазовом анализе одного камня у пациента из Ивановской области мы отчетливо наблюдали достаточно большое количество КОТ в смешанном кальций-оксалатном камне.

По распространенности двух форм кальций-оксалатных камней заметно преобладает термодинамически стабильный КОМ. Часто в смешанных КОМ+КОД камнях



наблюдается ситуация, когда нестабильный КОД со временем теряет одну молекулу воды, постепенно переходя в более стабильный КОМ. Такая трансформация может в определенной степени осложнить диагностику метаболических нарушений, основанную на минералогическом составе камня, поскольку за формирование камней на основе КОМ и КОД ответственны в принципе разные метаболические нарушения [10-12].

2.2. Камни на основе фосфатов кальция и магния

Среди фосфатных камней принято выделять камни, ассоциированные и не ассоциированные с мочевиной инфекцией [7, 8, 15, 17]. Наибольшую опасность для органов мочевыделительного тракта представляют инфицированные камни из струвита (рис. 1, з), часто в смеси с карбонатным апатитом, образующиеся вследствие деятельности болезнетворных микроорганизмов, которые продуцируют уреазу и расщепляют находящуюся в моче мочевины.

Струвитные камни формируются исключительно при щелочной реакции среды, когда рН мочи не опускается ниже 6 [8, 17]. Вследствие инфекции моча оказывается пересыщенной магнием, аммонием, фосфатом и часто кальцием. По причине существенного сдвига рН в щелочную область, происходит осаждение депозитов в виде кристаллов фосфорнокислой соли магния и аммония – струвита, часто совместно с карбонатным апатитом [17, 18]. Струвиты образуются только в инфицированной моче (наиболее полный список грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжей приведен в работе [17]), очень быстро увеличиваются в размерах, часто образуя коралловидные камни (см. рис. 1, з). Иногда при длительном нахождении в мочевыделительной системе струвит частично или полностью трансформируется в ньюберрит [15]. Отмечено множество клинических случаев, когда активно продуцирующие уреазу бактерии приводили к образованию коралловидных камней, занимающих всю почечную лоханку, в течение одного – двух месяцев [17]. Лечение струвитного уролитиаза, наряду с антибиотикотерапией и ацидификацией мочи, предусматривает обязательное удаление всех фрагментов камня из мочевыделительного тракта [7, 8, 17]. Наиболее распространены струвитные камни в Великобритании и, как ни странно, в Беларуси [3].

Что касается карбонатного апатита, то его наличие в конкрементах не всегда связано с мочевиной инфекцией и может быть следствием дистального почечного канальцевого ацидоза (ПКА) [8, 18]. Тем не менее, проведенные не так давно исследования показали [18], что существует линейная взаимосвязь между степенью карбонизации апатита и количеством бактериальных импринтов на единице поверхности конкрементов. Во многих случаях авторам [18] удалось идентифицировать и сами микроорганизмы, способствующие образованию камней. В частности, оказалось, что *E. coli*, хотя и не расщепляет мочевины и не защелачивает мочу, однако присутствие бактерий существенно снижает уровень цитрат-ионов в моче и способствует появлению кристаллов гидроксил- и карбонатапатита [18]. Сделан вывод, что бактериальная инфекция, часто протекавшая латентно в прошлом, независимо от способности бактерий продуцировать уреазу, способствует образованию фосфатных камней на основе апатитов с различной степенью карбонизации. Этим во многом и объясняется тот факт, что апатитные камни значительно чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, у которых мочевиная инфекция просто-



напросто встречается реже [18]. Таким образом, присутствие карбонатного апатита в камне во многих случаях свидетельствует об имевшей место ранее или существующей на данный момент мочевой инфекции, что делает необходимым исследовать посев мочи на наличие патогенной микрофлоры.

*а**б**в**г**д*

Рис. 1. Морфология наиболее распространенных мочевых камней: *а* – КОМ; *б* – КОД; *в* – брушит; *г* – коралловидный камень на основе струвита и карбонатного апатита (КА); *д* – камень мочевой кислоты (МК) [15]

Гидроксилапатитные, и особенно брушитовые, камни (см. рис. 1, *в*) образуются в более кислой моче (брушит вообще в узком интервале $pH=6.4-6.8$ [8]) и обычно не связаны с мочевой инфекцией, хотя как было отмечено выше, кишечная палочка способна



вызывать нуклеацию и агрегацию кристаллов гидроксилapatита. Наиболее вероятными причинами образования камней из брушита (см. табл. 1) являются ПКА и гиперпаратиреоз [7]. Образование апатитовых и смешанных фосфатно-оксалатных камней в последние годы стало модно объяснять деятельностью нанобактерий (см. [8, 19, 20]), хотя это объяснение совсем не бесспорно. Брушитовые камни обнаруживаются всего у 1–2% пациентов, однако их частота продолжает нарастать [8, 15] и, главное, эти конкременты обнаруживают крайне высокую рецидивность. В этой связи, наличие даже небольших количеств брушита в составе камня должно служить посылком к проведению расширенных диагностических и метафилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидива МКБ [7]. Остальные фосфатные минералы, приведенные в табл. 1, самостоятельных мочевых камней практически не образуют и встречаются либо как продукты трансформации, описанных выше химических соединений, либо как небольшие примеси к апатитам или гидратам оксалата кальция.

2.3. Камни мочевой кислоты и ее производных

Конкременты, которые состоят из мочевой кислоты, ее гидратов или солей принято называть уратами. Камнина основе МК (см. рис. 1, д), наблюдаются у 10–15% пациентов и относятся к депозитам органической природы, поскольку вне организма подобного рода отложений не наблюдается [8, 13, 15]. Основным минералом уратных камней является мочевая кислота; ее моногидрат встречается крайне редко [21]. Камни из дигидрата МК или чаще с примесью дигидрата к безводной МК образуются в очень кислой моче [22]. Камни из солей мочевой кислоты, за исключением инфицированного урата аммония [8, 15], почти не встречаются; иногда соли мочевой кислоты присутствуют в виде периферийных примесей в камнях из МК. Поскольку кристаллы мочевой кислоты часто выступают матрицей при образовании камней из гидратов оксалата кальция, промотируя осаждение КОМ, мочевая кислота или ее соли часто обнаруживаются в ядре кальций-оксалатных конкрементов [23].

В большинстве случаев уратные камни представляют собой желтоватого или желто-красного цвета округлые, имеющие слегка шероховатую поверхность, конкременты, достаточно плотной консистенции. Иногда они образуют коралловидные структуры. Общими причинами формирования неинфицированных уратных камней является повышенная экскреция мочевой кислоты (нарушения пуринового обмена), высокая осмолярность мочи и, главное, ее резко смещенный в кислую область суточный рН-профиль (мочекислый диатез) [24].

2.4. Цистиновые камни

Цистиновые камни, имеющие белковую природу, весьма редки. Они обнаруживаются приблизительно у 1% пациентов и обычно выявляются уже в детском возрасте [3, 27]. Этиологическим фактором образования цистиновых камней является генетическое нарушение – наследственное нарушение канальцевой реабсорбции четырех основных аминокислот: цистина, орнитина, лизина и аргинина [8, 25]. Орнитин, лизин и аргинин обладают хорошей растворимостью, а цистин растворим плохо, что при наличии соответствующей гиперкальциурии и цистинурии более 200 мг в сутки служит основной



причиной образования цистиновых камней [8]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и более характерно для мужчин (70% больных) [8]. Высокая плотность мочи, большое употребление животного белка и соленой пищи повышают мочевую экскрецию цистина.

2.5. Ксантиновые и дигидроксиадениновые камни

Основной составляющей этих крайне редко наблюдаемых конкрементов являются ксантин и дигидроксиаденин – продукты пуринового обмена в организме. Цвет камней от светло-коричневого до темно-коричневого. И те, и другие конкременты образуются вследствие нарушений обмена пуринов, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу (генетическое нарушение). В обоих случаях возможны семейные диагнозы [8].

2.6. Камни, образовавшиеся вследствие приема препаратов

Последним типом камней, который мы рассмотрим в данном обзоре, являются камни, сформировавшиеся под действием принимаемых лекарственных препаратов [8, 26]. Они также достаточно редки и встречаются менее чем у 2% пациентов [26]. Два механизма приводят к образованию подобных конкрементов. В первом случае камни состоят либо из самого принимаемого препарата, например, индинавира или триамтерена, либо их метаболитов. Во втором случае наблюдаются депозиты, не содержащие препарата или его метаболитов, но сформировавшиеся в результате сдвига гомеостаза под действием принимаемых лекарств. Например, считается, что длительный прием больших доз аскорбиновой кислоты – более 4 г в день или кальций/витамин D-содержащих биодобавок приводит к образованию камней из гидратов оксалата кальция [26]. Наиболее подробный список медицинских препаратов, обнаруженных в мочевых камнях, приведен в работе [26].

Анализ состава и структуры мочевых камней

Для качественного и полуколичественного анализа химического состава мочевых камней издавна используются классические методы аналитической химии. В частности, один из описанных в литературе методов предусматривает проведение минерализации части продукта методом "сухого" озоления с целью отделения органической составляющей, последующего визуального анализа остатка камня и определения алгоритма действий по определению органических или неорганических субстанций конкремента [8]. Возможные методы качественного определения веществ, находящихся в мочевых камнях подробно изложены в работе [8], и мы на них останавливаться не будем. Эти методы, хотя до сих пор используются в отечественной клинической практике и дают определенную информацию о составе конкрементов, не позволяют получить необходимые сведения о количественном минералогическом анализе камня [13, 15]. В частности, они не позволяют различить моно- и дигидрат оксалата кальция, мочевую кислоту от ее солей или гидратов, инфицированные (струвит, карбонатный апатит) от не инфицированных (брушит, гидроксилapatит) фосфатов и т.д. Даже использование современных анализаторов и атомно-абсорбционных спектрометров, способных количественно и с высокой



точностью определять содержание химических элементов в различных образцах, не решает задачи по количественному анализу химического и минералогического состава конкрементов.

Действительно, число химических элементов, из которых построены материальные тела, ограничено количеством, лишь ненамного превышающим сотню. В случае мочевого камня их число вообще не превышает десяти. Однако сложные вещества, образующиеся в результате соединения элементов между собой, исчисляются, как видно из таблицы 1, несколькими десятками, а если учитывать соединения органического матрикса, ионы металлов и другие минорные компоненты - сотнями. Эти сложные вещества обладают самыми разнообразными свойствами, причем различие этих свойств обуславливается не только различиями химического состава веществ, но и различиями во взаимной упаковке атомов и фрагментов в конденсированной фазе. Таким образом, для характеристики мочевого камня, часто представляющих собой смесь разных минералогических фаз с различными видами молекулярной упаковки, необходимы методы, способные исследовать не только атомный состав, но и надмолекулярную структуру.

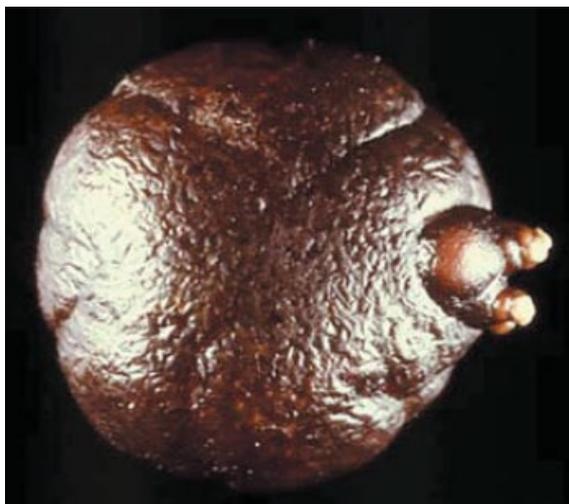
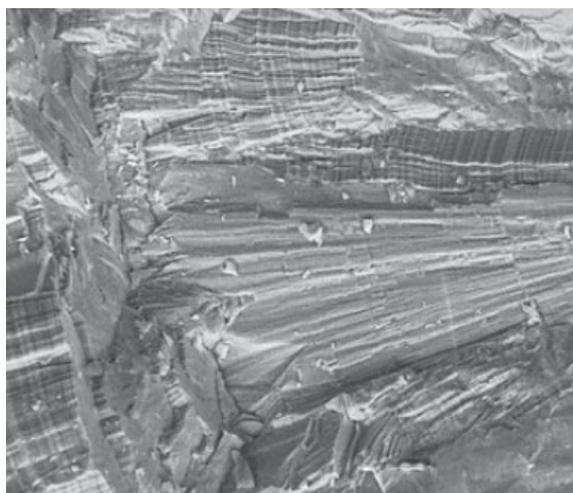
*a**б**в**г*

Рис. 2. Разные типы камней на основе КОМ [11, 27]: *a* – медленная кристаллизация вследствие высокой осмолярности мочи; *б* – быстрая интратубулярная кристаллизация вследствие гипероксалурии I типа; *a, б* – внешний вид, *в, г* – данные СЭМ



Методы сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и рентгеноспектрального микроанализа (РСА) позволяют исследовать морфологию, текстуру и состав поверхности мочевого камня. Результаты этих исследований часто бывают весьма полезны для понимания причин, вызвавших образование камня, а также для направленного подбора литолических растворов с целью растворения конкрементов (см., в частности, [11, 27-31]). Действительно, относительно недавно было обнаружено, что тяжелое генетическое заболевание гипероксалурия I типа сопровождается образованием камней на основе КОМ совершенно определенной микроструктуры [11, 27]. Быстрая кристаллизация приводит к образованию слабоупорядоченных кристаллитов, что четко видно при анализе камня методом СЭМ (рис. 2, *з*). Это позволяет использовать данные СЭМ для быстрого выявления этого заболевания, не прибегая к крайне инвазивной биопсии печени.

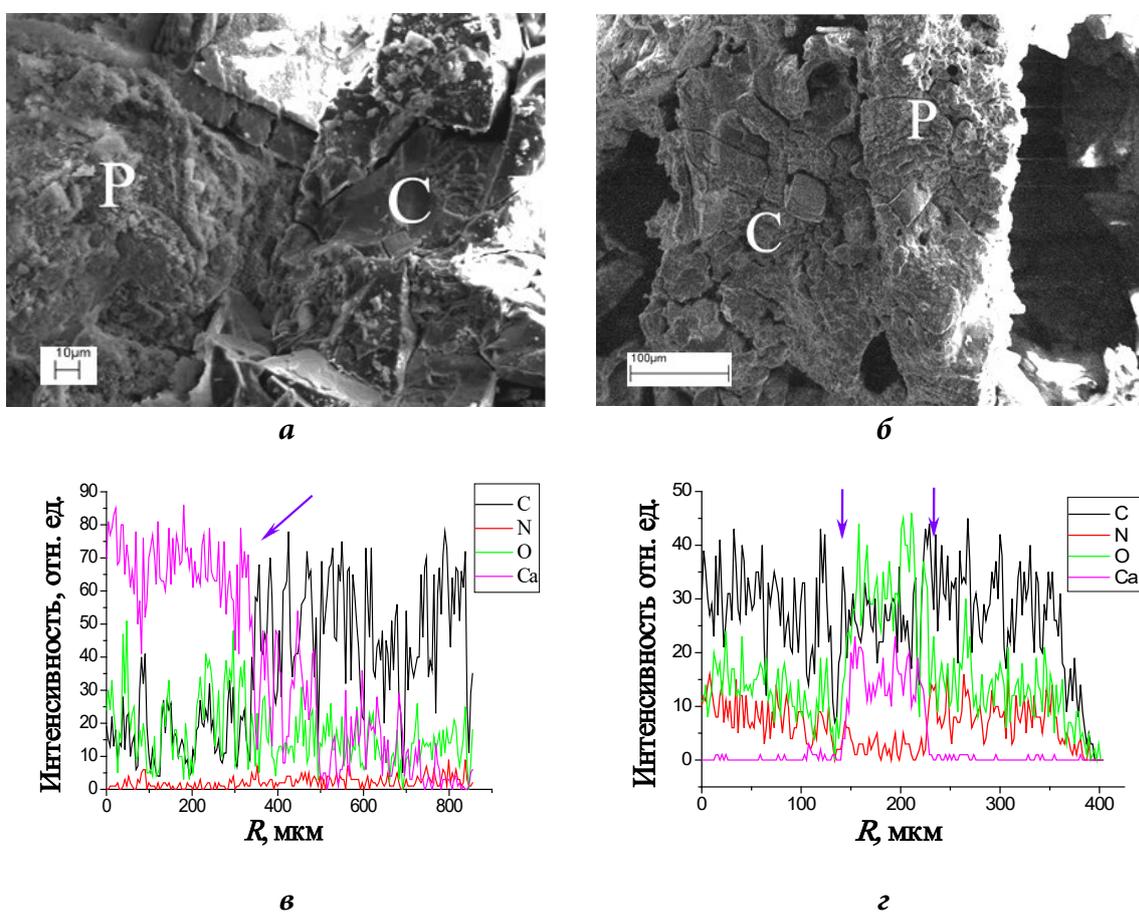


Рис. 3. СЭМ камня из гидратов оксалата кальция с примесью ГА (соотношение оксалат/фосфат ~ 3): *a* – исходный образец; *b* – после 4-часового травления 1% водным раствором динатриевой соли ЭДТА [28]. Символы С и Р обозначают области с большим содержанием КОМ и ГА, соответственно; *v*, *z* – исследование состава поверхности камней методом РСА [30]: *v* – сканирование поверхности образца кальций-оксалатного камня. Стрелкой показана граница между необработанной и обработанной $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Edta}$ областями, где резко падает концентрация Са; *z* – сканирование разреза уратного камня, имеющего внутри слой из гидратов оксалата кальция (показан стрелками)

Совместное использование СЭМ и РСА для изучения механизмов литолиза оксало-фосфатных и фосфатно-оксалатных камней *invitro* позволило выявить интересные закономерности в их структуре и ее трансформации под действием литолических реагентов [28-30]. Как видно из рис. 3, *a*, поверхность оксало-фосфатного



конкремента крайне неоднородна. Данные РСА позволяют выделить на ней области, сложенные либо преимущественно гидратами оксалата кальция (символ С), либо гидроксипапатитом (символ Р). Эта неоднородность существенно влияет на взаимодействие литолитических растворов на основе $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Edta}$ с поверхностью камней [28]. На рис. 3, б показано, что растворение конкремента протекает преимущественно по областям, сложенным ГА. При этом в камне образуются визуально заметные трещины и каверны, уменьшающие твердость конкремента и облегчающие его разрушение волнами высокой энергии. Концентрация ионов кальция на поверхности по данным РСА в области С понижается с 9 до 4% ат., а в области Р с 18 до 7% ат. [28]. Однако определить, сколько и какого минерала было до и после травления, данные РСА и СЭМ не позволяют. Более того, данная информация обычно относится лишь к поверхности конкремента, состав которой может существенно отличаться от состава камня в целом. В частности, для 25% мочевого камня ядро камня имеет состав отличный от периферии [15].

Методы дифференциального термического анализа, дифракции электронов, микронзондирование с помощью лазерных и электронных пучков, методы поляризационной микроскопии, ИК-Фурье спектроскопии и рентгенофазового анализа широко использовались и используются для исследования мочевого камня [15]. Однако лишь последние три, а также метод нейтронной дифракции доказали свою эффективность при количественном минералогическом анализе состава конкрементов [11, 15, 31-33].

Метод поляризационной микроскопии базируется на взаимодействии поляризованного света с кристаллами, входящими в состав камня [15], и позволяет получать информацию о морфологии и минералогическом составе конкремента (см. рис. 4, а, б). Преимущества данного метода состоят: в (а) относительной скорости анализа; (б) малой стоимости исследований; (в) возможности анализировать содержание минорных компонентов в образцах [15]. В свою очередь, недостатки метода заключаются в необходимости наличия большого опыта в проведении подобных исследований, трудности количественного определения состава многокомпонентных камней, особенно, в случае смесей мочевой кислоты и ее гидратов.

Метод ИК-Фурье спектроскопии базируется на анализе взаимодействия инфракрасного света и молекул, входящих в состав камней [15]. Свет возбуждает различного вида колебания в молекулах и их фрагментах, что вызывает уменьшение интенсивности излучения, прошедшего через образец. Наблюдаемое поглощение происходит не во всем спектре падающего излучения, а лишь при тех длинах волн, энергия которых соответствует энергиям возбуждения колебаний в изучаемых молекулах. Следовательно, длины волн, при которых наблюдается максимальное поглощение ИК-излучения, свидетельствуют о наличии в молекулах образца определенных функциональных групп и других искомым фрагментов, что широко используется в различных областях химии для установления структуры соединений. Использование метода полного отражения в современных моделях ИК-Фурье спектрометров существенно упростило процесс анализа мочевого камня [15], однако во многих случаях в лабораториях используются ИК-Фурье спектрометры старых образцов.

Преимущества метода ИК-Фурье спектроскопии, следующие: а) небольшая стоимость анализа; б) быстрота определения состава при использовании автоматического Фурье-преобразования спектра; в) возможность исследования малых количеств образца



и, что важно, аморфных фаз. Тем не менее, метод имеет и ряд определенных недостатков, таких как: 1) длительность подготовки образца при использовании обычных спектрометров; 2) трудность определения состава камня в случае анализа смешанных конкрементов, содержащих близкие по структуре компоненты, в частности, смесей различных фосфатов или производных МК. Затруднен анализ также в случае наличия в камне малых количеств минералогической фазы, которая структурно незначительно отличается от основного компонента камня, например, малых добавок КОД к камням на основе КОМ (см., например, рис. 4, в).

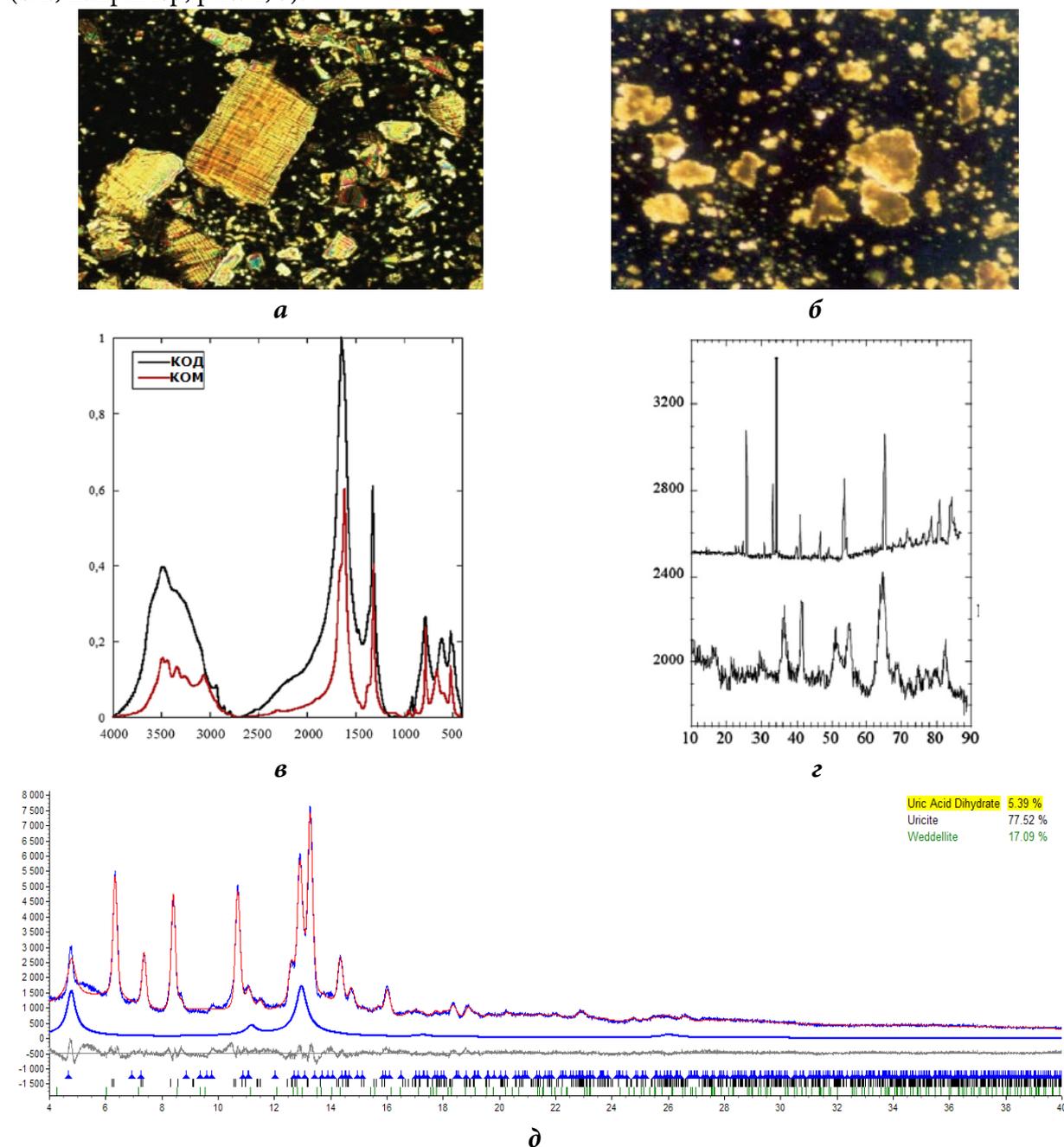


Рис. 4. Исследование состава камней физико-химическими методами [15, 18, 30, 31]: *а, б* – поляризационная микроскопия камней на основе КОМ и МК, соответственно; *в* – ИК-спектр камней, сложенных КОД (верхняя кривая) и КОМ (нижняя кривая); *г* – дифракция нейтронов на образцах камней из струвита (верхняя кривая) и КА (нижняя кривая); *д* – количественный РФА анализ трехкомпонентного камня из МК (78% мас.), ее дигидрата (5% мас.) и КОМ (17% мас.)



Метод рентгенографического анализа (РФА) заключается в исследовании взаимодействия рентгеновского излучения с кристаллической решеткой изучаемого образца [15]. Каждое кристаллическое вещество характеризуется своей решеткой, определенным химическим составом и определенным распределением атомов по элементарной ячейке решетки. Геометрия любой решетки определяет собой набор межплоскостных расстояний и, следовательно, брэгговских углов при дифракции рентгеновских лучей, электронов или нейтронов на заданной длине волны (рис. 4 г, д). Индивидуальность и распределение атомов определяет интенсивность дифрагированных лучей. Таким образом, дифракционная картина является как бы своеобразным «паспортом» химического соединения, по которому можно установить, какому из уже известных ранее соединений соответствует полученная рентгенограмма.

Преимущества метода РФА вполне очевидны и состоят в следующем: а) препарат легко подготавливается и не разрушается при анализе, который выполняется автоматически; б) для анализа требуется небольшое количество вещества; в) отсутствует необходимость выращивания и ориентировки монокристаллов соединения; г) использование соответствующих компьютерных программ и баз данных позволяет проводить количественный анализ дифрактограмм даже в случае сложных смесей. Количественный рентгенофазовый анализ с использованием процедуры Ритвельда и соответствующего программного обеспечения позволяет определять количества тех или иных кристаллических фаз в смеси (см. рис. 4, д); устанавливать средние размеры кристаллитов, функции распределения их по размерам, по анализу профиля линий; изучать текстурирование, т.е. характер преимущественной ориентации кристаллитов. Недостатки метода РФА заключаются в высокой стоимости оборудования и невозможности анализировать аморфные материалы.

Все три описанные выше метода имеют свои преимущества и недостатки. Наиболее часто используемые в научных исследованиях методы ИК-Фурье спектроскопии и РФА практически идентичны по точности, хотя для анализа смесей различных кристаллических фаз метод РФА более предпочтителен [15]. В идеале для анализа состава конкрементов в лаборатории должна быть возможность использовать все три метода, хотя, очевидно, что это возможно лишь в крупных диагностических центрах.

Что касается исследования органического матрикса камня, состоящего из липидов, гликозамиглюканов и белков, то, как уже отмечалось, он обычно составляет 2–5% от массы сухого образца. Более 60% матрикса составляют разные белки мочи, которых до 2004 года насчитывалось не более 30 [16, 34]. С появлением новых методов исследования, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией, времяпролетная матричная масс-спектрометрия с лазерной ионизацией (MALDI-TOF) и пониманием диагностической роли протеинов мочи, как маркеров различных заболеваний, их число всего за несколько лет возросло до 70. Несомненно, что матрикс играет важную роль в формировании мочевых камней, при этом одни и те же протеины в зависимости от изменения структуры белковой глобулы могут выступать и как промоутеры, и как ингибиторы образования и роста конкрементов [34], а прикрепление депозитов к почечному эпителию происходит лишь после его повреждения, то есть дестабилизации или разрушения двойного липидного слоя. Таким образом, мы



приходим к пониманию важной роли активных форм кислорода в процессах «предорганизации» матрикса как одного из «спусковых крючков» камнеобразования и, есть уверенность, эти исследования должны в будущем внести заметный вклад в понимание патогенеза МКБ.

Выводы

За последние тридцать лет совершенствование методов дистанционной ударно-волновой и контактной лазерной литотрипсии, современных эндоскопических технологий и экспульсивной терапии в значительной степени ограничили открытые хирургические вмешательства при лечении МКБ. В этой связи для многих пациентов быстрое и малоинвазивное удаление конкрементов оказалось предпочтительнее, чем длительная метафилактика повторного камнеобразования, связанная с изменением привычного образа жизни, пищевыми ограничениями и приемом соответствующих препаратов [7]. Однако не устраненные факторы риска МКБ, отягощенные теми или иными метаболическими нарушениями, часто приводят к весьма неблагоприятным последствиям, связанным не только с образованием новых конкрементов в мочевыделительном тракте, но и, как уже отмечалось выше, с появлением целого букета коморбидных патологических состояний [5]. Кроме того, считается, что почти у 20% пациентов с рецидивирующим уролитиазом со временем развиваются нефрокальциноз и хроническая почечная недостаточность [1]. Очевидно, что затраты на лечение таких грозных осложнений несоизмеримо больше, чем проведение пусть и утомительных, но крайне необходимых диагностических и метафилактических мероприятий при лечении МКБ [7, 33, 35, 36]. Однако проведение этих самых мероприятий в значительной степени «завязано» на количественное определение всех минералогических фаз камня, а в ряде случаев и на исследование его микроструктуры. Лишь в этом случае появляется возможность установить истинные причины камнеобразования, снизить рецидивность МКБ, улучшить качество и продолжительность здоровой жизни множества пациентов.

Литература

1. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. Guidelines on urolithiasis. EAU. 2019. 88 p.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просяников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадеркина В.А. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 гг.). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018. № 4. С. 4-14.
3. Chewcharat A., Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis*. 2020. P. 1-13. DOI: 10.1007/s00240-020-01210-w.
4. Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., Keoghane S.R. Trends in urological stone disease. *BJU Int*. 2012. V. 109. N 7. P.1082-1087. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x.
5. Просяников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Иванов К.В., Аполихин О.И. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018. № 3. С. 35-41.
6. Yu Z., Yue W., Jiuzhi L., Youtao J., Guofei Z., Wenbin G. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis*. 2018. V. 46. N 6. P. 573-579. DOI: 10.1007/s00240-017-1033-7



7. **Straub M., Strohmaier W.L., Berg W., Beck B., Hoppe B., Laube N., Lahme S., Schmidt M., Hesse A., Koehrmann K.U.** Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the national working committee on stone disease for the upcoming German urolithiasis guideline. *WJ Urol.* 2005. V. 23. N 5. P. 309-323. DOI: 10.1007/s00345-005-0029-z.
8. **Воцула В. И.** Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск: ВЭВЭР. 2006. 268 с.
9. **Strohmaier W.L., Seilnacht J., Schubert G.** Clinical significance of uric acid dihydrate in urinary stones. *Urol Res.* 2011. V. 39. N 5. P. 357-360. DOI: 10.1007/s00240-010-0356-4.
10. **Trinchieri A., Castelnovo Ch., Lizzano R., Zanetti G.** Calcium stone disease: a multiform reality. *Urol. Res.* 2005. V. 33. N 3. P. 194-198. DOI: 10.1007/s00240-004-0459-x
11. **Daudon M., Bazin D., Jungers P., André G., Cousson A., Chevallier P., Veron E., Matzen G.** Examination of whewellite kidney stones by scanning electron microscopy and powder neutron diffraction techniques. *J. Appl. Cryst.* 2009. V. 42. N 1. P. 109-115. DOI: 10.1107/S0021889808041277 / fe50461sup2.hkl
12. **Kustov A.V., Strelnikov A.I.** Quantitative mineralogical composition of calculi and urine abnormalities for calcium oxalate stone formers: a single-center results. *Urol. J.* 2018. V. 15. N 3. P. 87-91. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3910
13. **Schubert G.** Stone analysis. *Urol. Res.* 2006. V. 34. P. 146 -150.
14. **Ansari M.S., Gupta N.P., Hemal A.H., Dogra P.N., Seth A., Aron M., Singh T.P.** Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *Int. J. Urol.* 2005. V. 12. N 1. P. 12-16. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00990.x.
15. **Schubert G.** Urinary stone analysis / P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh (eds.). *Urinary tract stone disease.* L.: Springer-Verlag, 2011. P. 341-353.
16. **Ryall R.L.** The possible roles of inhibitors, promoters, and macromolecules in the formation of calcium kidney stones / P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh (eds.). *Urinary tract stone disease.* L.: Springer-Verlag, 2011. P. 31-60.
17. **Stroup S.P.** Urinary infection and struvite stones urinary tract stone disease / S.P. Stroup, B.K. Auge in Rao PN, Preminger GN, Kavanagh JP (eds.). *Urinary tract stone disease.* L.: Springer-Verlag, 2011. P. 217-224.
18. **Carpentier X., Daudon M., Traxer O., Jungers P., Mazouyes A., Matzen G., Véron E., Bazin D.** Relationships between carbonation rate of carapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology.* 2009. V. 73. N 5. P. 968-975. DOI: 10.1016/j.urology.2008.12.049.
19. **Kajander E.O., Ciftcioglu N., Aho K., Garcia Cuerpo.** Characteristics of nanobacteria and their possible role in stone formation. *Urol. Res.* 2003. V. 31. P. 47-54. DOI 10.1007/s00240-003-0304-7.
20. **Wood H.M., Shoskes D.A.** The role of nanobacteria in urologic disease. *World J. Urol.* 2006. V. 24. P. 51-54. DOI 10.1007/s00345-005-0041-3.
21. **Schubert G., Reck G., Jancke H., Kraus W., Patzelt Ch.** Uric acid monohydrate – a new urinary calculus phase. *Urol. Res.* 2005. V. 33. P. 231-238. DOI: 10.1007/s00240-005-0467-5.
22. **Strohmaier W.L., Seilnacht J., Schubert G.** Clinical significance of uric acid dihydrate in urinary stones. *Urol. Res.* 2011. V. 39. P. 357-360. DOI: 10.1007/s00240-010-0356-4.
23. **Grases F., Sanchis P., Perello J., Costa-Bauzá A.** Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. *Int. J. Urol.* 2006. V. 13. P. 252-256. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01262.x.
24. **Sakhee Kh.** Uric acid metabolism and uric acid stones / Kh. Sakhee in Rao PN, Preminger GN, Kavanagh JP (eds.). *Urinary tract stone disease.* L.: Springer-Verlag, 2011. P. 185-193.
25. **Krombach P., Wendt-Nordahl G., Knoll T.** Cystinuria and cystine stones / Rao PN, Preminger GN, Kavanagh JP (eds.). *Urinary tract stone disease.* L.: Springer-Verlag, 2011. P. 207-215.
26. **Daudon M., Jungers P.** Drug-induced renal stones / Rao PN, Preminger GN, Kavanagh JP (eds.). *Urinary tract stone disease.* L.: Springer-Verlag. 2011. P. 225-237.
27. **Daudon M., Jungers P., Bazin D.** Peculiar morphology of stones in primary hyperoxaluria. *New Engl. J. Med.* 2008. V. 359. N 1. P. 100-103. DOI: 10.1056/NEJMc0800990.
28. **Kustov A.V., Berezin B.D., Trostin V.N.** The complexon-renal stone interaction: solubility and electronic microscopy studies. *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. P. 9547-9550. DOI: 10.1021/jp901493x.



29. **Kustov A.V., Berezin B.D., Strel'nikov A.I.** Interaction of a complexing agent with urolith as the basis for efficient little-invasive therapy of phosphaturia. *Dokl. Phys. Chem.* 2009. V. 428. P. 175-177 (in Russian). DOI: 10.1134/S0012501609090048.
30. **Кустов А.В., Стрельников А.И., Морыганов, Журавлева Н.И., Айрапетян А.О.** Количественный минералогический анализ и структура мочевых камней пациентов Ивановской области. *Урология.* 2016. № 3. С. 19-25.
31. **Bazin D., Leroy S., Tielens F. Bonhomme C., Bonhomme-Coury L., Damay F., Le Denmat D., Jérémy Sadoine, Rod J., Frochot V., Letavernie E., Haymann J-Ph., Daudon M.** Hyperoxaluria is related to whewellite and hypercalciuria to weddellite: What happens when crystalline conversion occurs? *Comptes Rendus Chimie.* 2016. V. 19. N 11-12. P. 1492-1503. DOI:10.1016/j.crci.2015.12.011.
32. **Антонова М.А.** Применение комплекса физико-химических методов для изучения мочевых камней и мочи и установления связи между ними: дис. ... канд. хим. наук. М.: МИТХТ. 2015. 154 с.
33. **Bichler K.H., Lahme C., Mattauch W., Strohmaier W.L.** Metabolische evaluation und metaphylaxe von harnsteinpatienten. *Aktuel Urol.* 2000. V. 31. P. 283-293. DOI: 10.1055/s-2000-7195.
34. **Khan S.R., Kirk D.J.** Modulators of crystallization of stone salts. *Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management* / M.L. Stoller, M.V. Meng (eds.). NJ: Humana Press, 2007. P. 175-218.
35. **Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В.** Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015. V. 4. P. 86-92.
36. **Kustov A.V., Strelnikov A.I., Airapetyan A.O., Kheiderov Sh.M.** New step-by-step algorithms for diagnosis of calcium oxalate urolithiasis based on a qualitative mineralogical composition of calculi. *Clin. Neph. & Urol. Science.* 2015. V. 2. P. 1-5. DOI: 10.7243/2054-7161-2-3.

Поступила в редакцию 14 января 2021

Принята к опубликованию 18 февраля 2021