

С.Н. Левковский, Е.С. Шпилея,
А.А. Эльмескави, Н.К. Гаджиев

Минералогический состав ядра конкремента и его рост при камневыделении

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследован минеральный состав ядра камня у больных-камневыделителей и его дальнейший рост. Изучены физико-химические параметры суточной мочи 67 больных-камневыделителей и 125 человек, не страдавших заболеваниями мочевыводящих путей. В результате исследования установлено, что среди различных камнеобразующих соединений гидроксиапатит и карбонатапатит наиболее вероятны в качестве формирующих ядро камня. Дальнейший рост ядра возможен за счет перенасыщения мочи оксалатом кальция и мочевой кислотой.

Ключевые слова: камневыделение, насыщение мочи, камнеобразующие соединения, камнеобразование, нуклеация, кристаллизация.

Введение. В большинстве случаев насыщенной моча бывает одновременно по нескольким соединениям. Старт кристаллизации дает соединение, насыщение по которому превысит критическую точку. В последующем осаждении будут участвовать все соединения, насыщение которыми будет больше 1, но оно не обязательно должно превышать критический уровень. При этом осаждаются будут последовательно соединения с наиболее высокой степенью насыщения [1, 4–6]. В процессе осаждения какого-либо вещества, его степень насыщения снижается и более высокой станет степень насыщения (СН) другого соединения. Это приводит к смене осаждающегося вещества и чередованию слоев при образовании конкремента.

Материалы и методы. Проанализированы результаты физико-химического исследования суточной мочи 67 больных уролитиазом – камневыделителей (21 с первичным и 46 с повторным камневыделением) и 125 лиц контрольной группы, не страдавших заболеваниями мочевыводящих путей). Исходные данные для расчета равновесного состава и показателей насыщения: рН, NH_4 , SO_4 , Mg, Ох (оксалат), Сit (цитрат), Р (фосфат), Са, Cl, Na, K, HUr (мочевая кислота), pCO_2 [2, 3, 5].

Для оценки насыщения мочи малорастворимыми камнеобразующими соединениями использованы материалы расчета степеней насыщения по оригинальной программе расчета равновесного состава двухфазной многокомпонентной системы, разработанной доцентами кафедры урологии ВМедА им. С.М. Кирова Левковским Н.С. и Левковским С.Н., старшим научным сотрудником НИИММ СПбГУ Полянским А.Ф. [1, 4–6]. За основу взяты степени насыщения мочи гидроксиапатитом (ГАП), октокальций-фосфатом (ОКФ), гидрофосфатом кальция дигидратом (брушит), фосфатом магния-аммония гексагид-

ратом (МАФ – струвит), карбонатапатитом (КАП) как основными фосфатными камнеобразующими соединениями, оксалатом кальция, мочевой кислотой, уратами натрия и аммония.

Результаты и их обсуждение. Перенасыщение мочи оксалатом кальция выше метастабильного уровня ($\text{СК} > 1,0$) встретилось у 3,2% лиц контрольной группы, хотя в расчетном осадке оксалат кальция в комбинации с другими веществами возможен у 7,2% здоровых лиц (табл. 1). То есть, хотя бы в части случаев пусковым моментом для его осаждения являются другие соединения, а оксалат кальция, как постоянно насыщающий мочу, всегда может присутствовать в осадке.

В группе больных с первичным камневыделением перенасыщение оксалатом кальция ($\text{СК} > 1,0$) было в 21,3% случаев, что достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Однако в расчетном осадке (табл. 1, колонка $D > 0$) оксалат кальция встречается в 22,7% случаев, причем всегда в сочетании с другими камнеобразующими соединениями. Тем не менее, у больных первичным камневыделением в 1/3 всех расчетных осадков оксалат кальция не встречается. Это свидетельствует о том, что выпадение в осадок других кальцийсодержащих соединений снижает концентрацию кальция в моче, что уменьшает ее насыщение оксалатом кальция быстрее, чем насыщение другими веществами, в состав которых входит кальций.

Перенасыщение мочи оксалатом кальция всегда сочеталось с перенасыщением другими камнеобразующими соединениями, чаще всего с гидроксиапатитом (ГАП – 71,4% осадков с оксалатным составом) или с мочевой кислотой и ее солями (HUr – 53,6%). Перенасыщение выше метастабильного уровня гидроксиапатитом наблюдалось у 11,2% здоровых и 14,9% больных с первичным камневыделением, в том числе у

Количество лиц (в %) с перенасыщением мочи по камнеобразующим соединениям

| Соединение | Контрольная группа (n=125) | | | Больные камневыделением | | | | | |
|---|----------------------------|------|------|-------------------------|------|------|-------------------|------|------|
| | | | | первичным (n=21) | | | рецидивным (n=46) | | |
| | СН>1 | СК>1 | D>0 | СН>1 | СК>1 | D>0 | СН>1 | СК>1 | D>0 |
| CaOx | 100 | 3,2 | 7,2 | 100 | 21,3 | 22,7 | 100 | 12,9 | 16,4 |
| ГАП | 96,8 | 11,2 | 16,0 | 88,4 | 14,9 | 31,6 | 93,6 | 20,5 | 33,3 |
| ОКФ | 61,6 | 9,6 | 0 | 57,5 | 12,6 | 0 | 59,1 | 17,5 | 0 |
| КАП | 86,4 | 9,6 | 3,2 | 77,9 | 15,2 | 1,3 | 80,7 | 26,3 | 12,9 |
| CaHPO ₄ | 40,0 | 8,0 | 0 | 50,9 | 8,0 | 0 | 53,8 | 6,4 | 0 |
| Ca ₃ (PO ₄) ₂ | 56,0 | 5,6 | 0 | 54,7 | 44,0 | 0 | 56,1 | 17,0 | 0 |
| МАФ | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 9,5 | 5,5 | 7,4 | 17,0 | 9,9 | 14,0 |
| NUr | 45,6 | 1,6 | 0,8 | 44,0 | 14,3 | 11,6 | 38,6 | 9,4 | 7,6 |

4,0% в сочетании с оксалатом кальция и 12,4% – с другими фосфатными соединениями, чаще всего с октокальцийфосфатом (ОКФ). Несмотря на частое сочетание перенасыщения мочи этими соединениями, выпадение октокальцийфосфата в осадок отсутствует, так как насыщение им всегда существенно ниже, чем ГАП.

Еще более часто возможно образование осадка из фосфатных соединений. Так, гидроксиапатит встречается в осадке мочи 16,0% здоровых, в 31,6% случаев при первичном и в 33,3% – при повторном камневыделении. Все группы достоверно отличаются по этому показателю. Приведенные данные позволяют считать, что перенасыщение мочи у больных гидроксиапатитом, превышающее метастабильную зону, может явиться наиболее частой причиной формирования ядра камня за счет спонтанной нуклеации.

Так как насыщение мочи уратными соединениями всегда сочетается с насыщением другими веществами, то ураты встречаются в осадке чаще, чем частота превышения ими критического уровня. Осадок мочевой кислоты чаще всего сочетается с осадком оксалата кальция и гидроксиапатита, а урата натрия и аммония – с ГАП. Всего уратные соединения в осадке встретились у 11,2% лиц контрольной группы.

При первичном камневыделении степень насыщения мочи (СН) мочи мочевой кислотой составила $1,09 \pm 0,66$, достигая максимальной величины 4,29, а при повторном – $0,96 \pm 0,67$ с максимальным значением 4,91. Частота выявления лиц со СН>1,0 достигала в первом случае 44,0%, а во втором – 60,2%. Частота превышения критического значения мочевой кислотой и ее осаждения во много раз больше при камневыделении (см. табл. 1), чем у лиц контрольной группы ($p < 0,01$).

Что касается насыщения мочи уратом аммония и уратом натрия, то их средние величины при камневыделении были несколько ниже, чем в контрольной группе, что можно объяснить снижением концентрационной способности почек у больных уролитиазом. Следовательно, насыщение мочи как мочевой кисло-

той, так и уратными солями у большинства здоровых и больных достаточно для поддержания роста существующего ядра конкремента.

В литературе отсутствуют данные о механизме формирования кристаллов мочевой кислоты. Сопоставление данных микроскопии осадка мочи со степенью ее насыщения показывает, что кристаллы мочевой кислоты появляются при СН 2,0 и более. В настоящем исследовании за верхнюю границу метастабильной зоны принята величина 1,94, соответствующая 90% доверительному интервалу степени насыщения мочевой кислотой в группе здоровых. При таком подходе мочевая кислота появляется в осадке у 11,6% больных первичным камневыделением и 7,6% лиц с рецидивным, а урат аммония – соответственно у 17,4 и 21,6%. Частота осаждения урата натрия при уролитиазе была ниже, чем в контрольной группе. Следует подчеркнуть, что ни мочевая кислота, ни ее соли в чистом виде не осаждаются. Кислота практически всегда осаждается с примесью урата аммония и оксалата кальция и гораздо реже с гидроксиапатитом.

Как следует из приведенных данных, насыщение мочи выше метастабильного уровня довольно часто наблюдается одновременно несколькими камнеобразующими соединениями. Однако начальный осадок, образующий ядро конкремента, может формироваться из одного вещества, имеющего наибольшее перенасыщение мочи (табл. 2).

Перенасыщение мочи выше метастабильного уровня встретилось у 16,8 % лиц контрольной группы. Образующими ядро конкремента оказались (табл. 3): оксалат кальция; среди уратов – мочевая кислота, урат натрия (NaUr), урат аммония (NH₄Ur); среди фосфатов – гидроксиапатит и карбонатапатит (КАП). Следовательно, в группе здоровых наиболее часто способны образовать ядро конкремента ураты и фосфаты. Максимального перенасыщения, способного вызвать кристаллизацию, не было гидрогенфосфатом кальция, фосфатом кальция, октокальцийфосфатом, фосфатом магния-аммония и, естественно, веществами, моча по которым всегда остается ненасы-

щенной – сульфатом и карбонатом кальция, фосфатом и гидрогенфосфатом магния.

Таблица 2

Иницирующие осаднение и выпадающие в осадок камнеобразующие соединения

| Иницирующее осаднение соединение (ядро) | Осадки | | | | | | |
|---|--------|------|-----|-----|------|------|-----|
| | HUr | CaOx | МАФ | ГАП | NaUr | AmUr | КАП |
| HUr | HUr | CaOx | – | ГАП | – | AmUr | КАП |
| CaOx | HUr | CaOx | – | ГАП | NaUr | AmUr | КАП |
| ГАП | – | – | МАФ | ГАП | NaUr | AmUr | КАП |
| NaUr | – | CaOx | – | ГАП | NaUr | AmUr | КАП |
| AmUr | – | CaOx | МАФ | ГАП | – | AmUr | КАП |
| КАП | – | – | МАФ | ГАП | NaUr | AmUr | КАП |

гидроксиапатит и карбонатапатит являются наиболее вероятными представителями фосфатных солей, формирующих ядро камня. Дальнейшая судьба фосфатного ядра зависит от того, сохраняется ли перенасыщение по тому же фосфатному соединению, из которого оно состоит, или же моча становится ненасыщенной по этому соединению и (или) перенасыщенной по другому. В первом случае ядро перерастает в конкремент того же состава, во втором – оно растворяется, а в третьем – на фосфатном ядре путем эпитаксии растут кристаллы другого состава. Учитывая, что именно по гидроксиапатиту сохраняется перенасыщение мочи вплоть до pH 5, то ядро, образовавшееся при значительном перенасыщении мочи из ГАП, в последующем может сохраняться в довольно широком диапазоне pH.

Таблица 3

Частота соединений, иницирующих кристаллизацию у здоровых и больных при первичном и повторном камневыведении

| Соединение | Контрольная группа (n=125) | | Больные камневыведением | | | |
|--------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|------|
| | | | первичным (n=21) | | рецидивным (n=46) | |
| | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| CaOx | 3 | 2,4 | 53 | 11,1 | 13 | 7,6 |
| ГАП | 7 | 5,6 | 62 | 13,1 | 26 | 15,2 |
| КАП | 4 | 3,2 | 6 | 1,3 | 3 | 1,8 |
| HUr | 1 | 0,8 | 48 | 10,1 | 13 | 7,6 |
| NH ₄ Ur | 4 | 3,2 | 7 | 1,5 | 4 | 2,3 |
| NaUr | 2 | 1,6 | 2 | 0,4 | 4 | 2,3 |
| Без осадка | 104 | 83,2 | 297 | 62,5 | 108 | 63,2 |

Таблица 4

Частота соединений (в %), иницирующих кристаллизацию у здоровых и больных-камневыведителей

| Соединение | Контрольная группа (n=125) | Камневыведение (n=67) | P-уровень |
|--------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| CaOx | 2,4 | 7,6 | >0,05 |
| ГАП | 5,6 | 15,2 | >0,05 |
| КАП | 3,2 | 1,5 | >0,05 |
| HUr | 0,8 | 13,6 | <0,05 |
| NH ₄ Ur | 3,2 | 3,0 | >0,05 |
| NaUr | 1,6 | 0 | >0,05 |
| Без осадка | 83,2 | 59,1 | <0,05 |

При первичном камневыведении перенасыщение мочи выше критического уровня с возможностью спонтанного образования осадка наблюдается у 37,5% пациентов. Ядро камня может образоваться чаще всего из-за осаднения гидроксиапатита и карбонатапатита (38% первого осадка) и примерно в равных долях из-за мочевой кислоты и ее солей (32%) и оксалата кальция (30%). При повторном камневыведении соотношение солей, формирующих первый осадок, принципиально не меняется: несколько больше среди осадков составляют фосфатные соединения (46,1%), на втором месте – мочевая кислота и ее соли (33,3%) и на третьем – оксалат кальция (20,6%).

В случае камневыведения (табл. 4) доминирующими осадками являются гидроксиапатит и мочевая кислота. Если учесть, что соли мочевой кислоты образуются в слабокислой моче, то становится очевидным, что более половины рецидивных конкрементов начинаются при недостаточной кислотности мочи. Приведенные данные свидетельствуют о том, что именно

В то же время, ядро из брушита чаще должно растворяться при сдвиге pH ниже 6,0. Существенное увеличение перенасыщения мочи фосфатными солями во всех группах больных с контрастными камнями позволяет считать его одним из ведущих факторов кристаллообразования и формирования каменного ядра. При исследовании небольших проб из ядра камня более чем в половине оксалатных камней обнаруживаются фосфатные ядра [7, 12], преимущественно из гидроксиапатита. Возможности начала образования почечных камней с формирования фосфатного ядра как осаднением в органическую матрицу, так и путем спонтанной преципитации, придерживается и С.У.С. Рак (1972, 1978). Однако ведущую роль он отводит перенасыщению мочи гидрогенфосфатом кальция (брушитом), полагая, что в последующем происходит трансформация брушита в гидроксиапатит при pH более 6,9.

С другой стороны, довольно большая частота (около 1/4 просчитанных образцов) первоначальной кристаллизации за счет мочевой кислоты может привести к образованию камня как из этого вещества, так и его эпитаксиальному росту за счет постоянного

перенасыщения мочи оксалатом кальция. Такой возможности соответствуют данные некоторых исследователей, находивших ядра из мочевой кислоты в составе около половины мочевых камней [8, 9]. Естественно, что оксалат кальция может не только участвовать в росте конкремента, но и в 1/4 случаев формировать его ядро.

Выводы. Итак, исследование степеней насыщения мочи различными малорастворимыми соединениями показывает, что спонтанное образование кристаллического ядра (нуклеация) возможно чаще всего за счет гидрокси- и карбонатапатита, реже – мочевой кислоты и оксалата кальция. Последующий рост ядра наиболее вероятен за счет постоянно присутствующего пересыщения мочи оксалатом кальция.

Литература

1. А.с. 1355930 СССР, МКИ 4 G 01 33/48. Способ прогнозирования камнеобразования в мочевых путях / Шевцов И.П., Левковский Н.С., Левковский, С.Н., Полянский А.Ф. – № 3823055/28–14; заявлено 06.12.84; опубл. 30.11.87. – Бюл. № 44.
2. Левковский, Н.С. Значение физико-химических факторов в патогенезе и профилактике камнеобразования: отчет о НИР 163–83 ВАП; № 81083721 / Н.С. Левковский. – Л.: ВМА, 1983. – 79 с.
3. Левковский, Н.С. Диагностический минимум физико-химических показателей мочи для оценки риска камнеобразования / Н.С. Левковский // Клиническая диагностика, состояние, возможности, перспективы: тез. докл. науч.-практ. конф. – М.:, 1988. – С. 77–78.
4. Левковский, С.Н. Мочекаменная болезнь: физико-химические аспекты прогнозирования и профилактики рецидивов: автореф. дис. ...канд. мед. наук. / С.Н. Левковский. – СПб, 1998. – 18 с.
5. Левковский, С.Н. Физико-химические аспекты оценки активности и профилактики уrolитиаза: отчет о НИР «Минерал»; № 3.01.117. п12. / С.Н. Левковский, Н.С. Левковский. – СПб.; ВМедА, 2004. – 77 с.
6. Шевцов, И.П. Методика расчета равновесного химического состава мочи применительно к прогнозированию камнеобразования / И.П. Шевцов, Н.С. Левковский, В.В. Сотников, А.А. Егоров. – Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1979. – 60 с.
7. Boyce, W.H. Present concepts concerning the origin of matrix and stones / W.H. Boyce, J.S., Jr. King // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1963. – Vol. 104, № 3. – P. 563–578.
8. Bryan, R.C. Dissolution of calculi in the renal pelvis and ureter / R.C. Bryan, R.D. Caldwell // J. Urol. – 1992. – Vol. 7, № 4. – P. 295–305.
9. Hazarika, E.Z. Lower urinary tract calculi analyzed of X-Ray diffraction and chemical methods / E.Z. Hazarika, B.N. Balakrishna Rao, B.M.L. R.K.Kapur, Misra // Indian J. Med. Res. – 1974. – Vol. 62, № 6. – P. 93–204.
10. Pak, C.Y.C. Effects of cellulose phosphate and sodium phosphate on formation product and activity product of brushite in urine / C.Y.C. Pak // Metabolism. – 1972. – Vol. 21, № 5. – P. 447–455.
11. Pak, C.Y.C. Calcium urolithiasis / C.Y.C. Pak – N.Y., London: Plenum medical book company, 1978. – P. 162–167.
12. Schmandt, W. Zum Nachweis von Phosphatmikrokernen bei der Routineuntersuchung von Harnsteinen / W. Schmandt, R. Blasshke // Urologe. – 1978. – Bd. 18, H. 3. – S. 83–86.

S. N. Levkovsky, E. S. Shpilnyaya, A. A. Elmeskavi, N. K. Gadzhiev

Mineral composition of kidney stones nucleus and its next growth in stone-alloting patients

Abstract. The purpose of research was studying of mineral composition of kidney stones nucleus in stone-alloting patients and its next growth. A study of 67 stone-alloting patients and 125 healthy cases based on investigation of physicochemical parameters of 24-hour urine. As a result of research it was proved, that among different stone-forming compounds hydroxyapatite and carbonatapatite are the most practicable to form stone nucleus. Its next growth is possible due to urine supersaturation with calcium oxalate and uric acid.

Key words: stone-alloting urolithiasis, urine saturation, stone forming compounds, urine stone formation, nucleation, crystallization.

Контактный телефон: (812) 316-48-90