Кузьмичева Г.М.[1], Глыбочко П.В.[2], Аляев Ю.Г.[2], Руденко В.И.[2], Ларцова Е.В.[2], Антонова М.О.[1], Натыкан А.А.[3], Рязанов В.В.[4]

Современные физико-химические методы и информационные технологии изучения активности камнеобразования

[1] Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

[2] НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, кафедра урологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

[3] МГУ им. М.В.Ломоносова

[4] Вычислительный центр им. А.А.Дородницына РАН

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (МИТХТ им. М.В.Ломоносова)

Профессор, доктор химических наук

Кузьмичева Галина Михайловна

СОВРЕМЕННЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ.

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, В.И.Руденко, Е.В.Ларцова (НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, кафедра урологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

М.О.Антонова (МИТХТ им. М.В.Ломоносова)

А.А. Натыкан (МГУ им. М.В.Ломоносова)

В.В.Рязанов (Вычислительный центр им. А.А.Дородницына РАН)

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Оптимизировать известные и применить новые физико-химические методы, информационные технологии для определения составов мочевых камней *in vitro* и *in vivo*, а также состава мочи, и установить между ними качественные и количественные связи.

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011

ТИПЫ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

Мочевые камни

Ураты:

$C_5H_4N_4O_3 \times 2H_2O$ (***дигидрат мочевой кислоты***);
$C_5H_4N_4O_3$ (***безводная мочевая кислота***);
$C_5H_2N_4O_3(NH_4)$ (***кислый урат аммония***)

Фосфаты:

$MgNH_4PO_4 \bullet 6H_2O$ (***струвит***),
$MgKPO_4 \bullet 6H_2O$
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (***гидроксилапатит***)
$Ca_{10}(PO_4, CO_3, OH)_6(OH)_2$ (***карбонатгидроксилапатит***
$CaHPO_4 \bullet 2H_2O$ (***брушит***)

Другие:

1) Органические:
$C_6H_{12}N_2O_4S_2$ (***цистин***),
$C_5H_4N_4O_2$ (***ксантин***),
$C_{27}O_{45}OH$ (***холестерин***) и другие;

2) Неорганические:
$CaCO_3$ (*кальцит, арагонит, ватерит*)
Fe_2O_3, $SiO_2 \bullet 2H_2O$,
$CaSO_4 \bullet 2H_2O$

Оксалаты:

$CaC_2O_4 \bullet H_2O$ (***вевеллит***)
$CaC_2O_4 \bullet nH_2O$ (***ведделлит***)

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ:

1)Определение элементного состава:

-количественный рентгеноспектральный микроанализ;

2) Определение фазового состава:

-качественный и количественный анализ с использованием рентгеновского и синхротронного излучений,

-качественная ИК-спектроскопия,

-спектрофотометрия (количественное определение содержания белка),

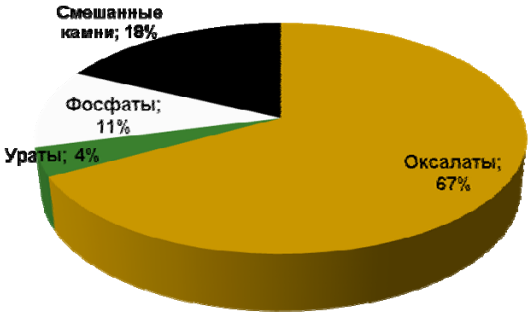
-термогравиметрия и рентгенография (количественное определение кристаллизационной воды);

3) Изучение микроструктуры:

-сканирующая электронная микроскопия.

Представлены доступные, информативные и дополняющие друг друга методы

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ (2011г)



Смешанные камни:
оксалаты + ураты;
оксалаты + фосфаты

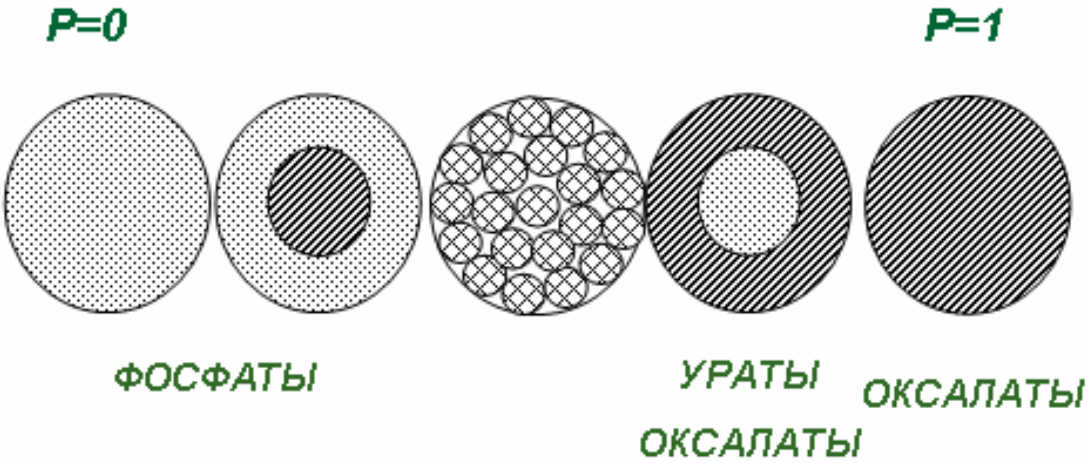
Смешанные камни:
оксалаты + фосфаты;
оксалаты + ураты

Изученные камни (460 - 100%)

Камни размером >> 1 см (~15%)

Пациенты НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

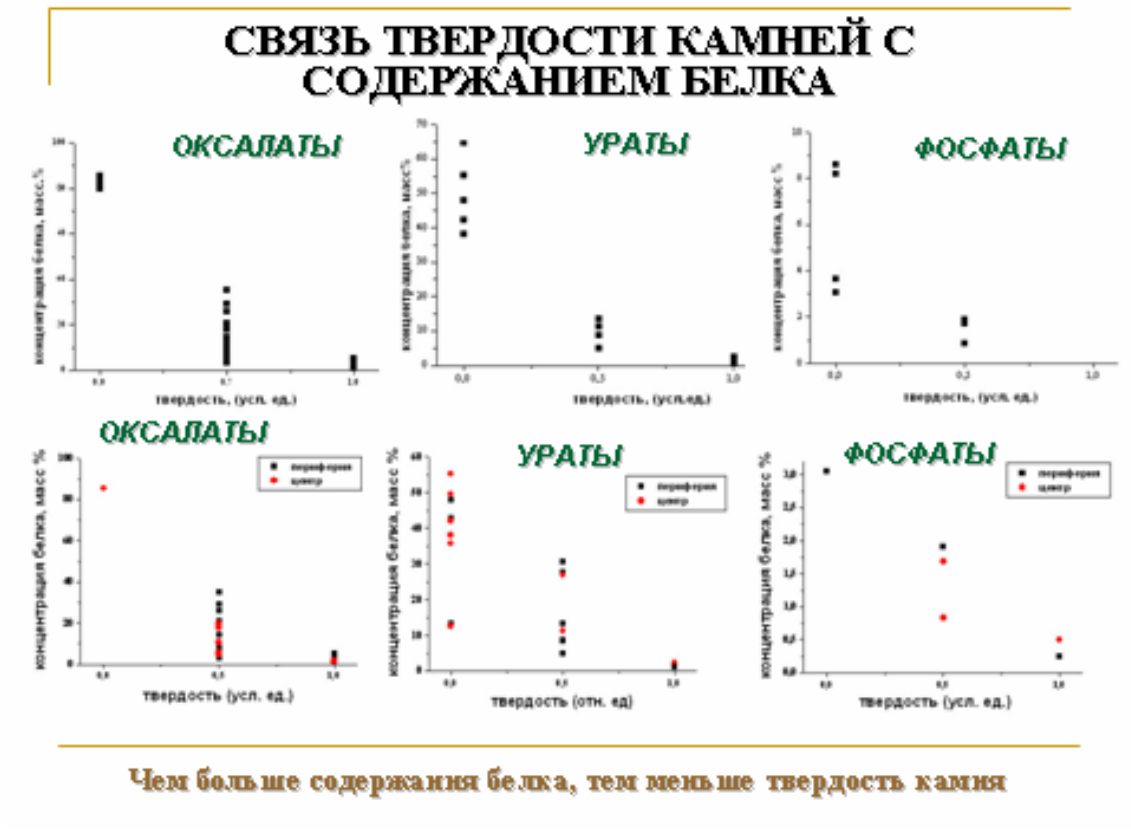
КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ ПО ТВЕРДОСТИ (*P, усл. ед*)



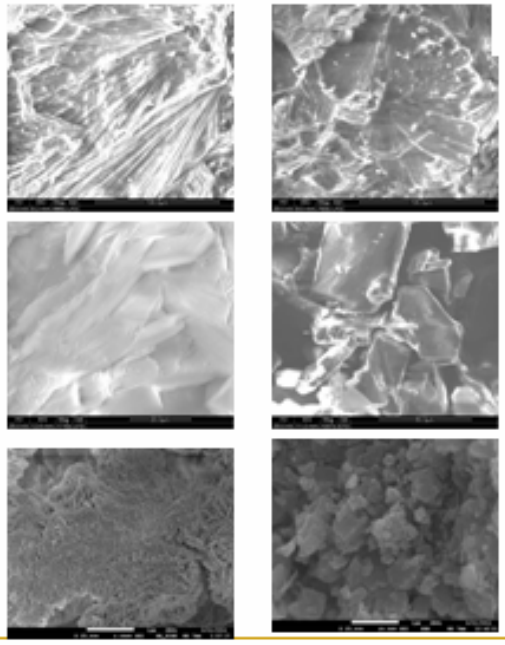
Мочевые камни: P=0 – мягкие, P=1 – твердые, P=0,5 – средние по твердости

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011

СВЯЗЬ ТВЕРДОСТИ ОКСАЛАТОВ С СОСТАВОМ
количество молекул воды
$CaC_2O_4x2.375H_2O$
$CaC_2O_4x\,2.5H_2O$
$CaC_2O_4x\,2.17H_2O$
$CaC_2O_4xH_2O$
0
1
2
3
0,0
0,5
1,0
твердость, (усл. ед.)
Как правило, твердость вевеллитов больше


СВЯЗЬ ТВЕРДОСТИ КАМНЕЙ С СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКА
ОКСАЛАТЫ
УРАТЫ
ФОСФАТЫ
ОКСАЛАТЫ
УРАТЫ
ФОСФАТЫ
Чем больше содержания белка, тем меньше твердость камня

МИКРОСТРУКТУРА ПЕРИФЕРИИ(*а*) И ЦЕНТРА(*б*)



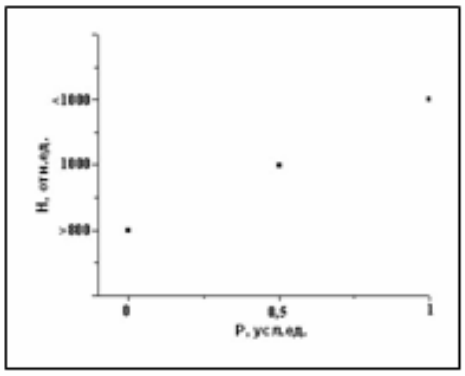
ОКСАЛАТ — *Твердый на периферии и в центре (Р=1)*

УРАТ — *Твердый на периферии (Р=1) и мягкий в центре (Р=0)*

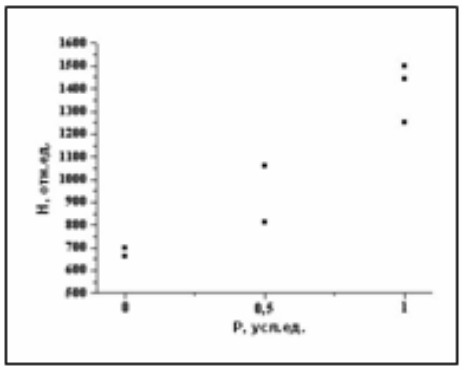
ФОСФАТ — *Мягкий на периферии (Р=0) и твердый в центре (Р=1)*

Вид микроструктуры – индикатор твердости мочевого камня

СВЯЗЬ ТВЕРДОСТИ КАМНЕЙ *IN VITRO (Р, усл. ед)* И СТРУКТУРНОЙ ПЛОТНОСТИ КАМНЕЙ *IN VIVO (Н, отн. ед)*.



Н – расчет



Н - эксперимент

ρ(±0.07)=1.539+0.000485Н – связь между структурной плотностью (Н: *in vivo*) и удельной плотностью (ρ: расчет) мочевого камня

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011

СОСТАВ МОЧИ (95% воды)

Суточный объем, л	*0.5÷2*
Плотность, кг/л	*1.015÷1.022*
pH	*4.8÷7.5 (6.6-6.8)*

Органические компоненты:

- Мочевина
- Кетоновые тела
- Аминокислоты
- Креатинин
- Мочевая кислота и ее соли
- Глюкоза
- Белок
- Гиппуровая кислота
- Креатинин
- Цитрат – ионы
- Оксалат – ионы
- Изоцитрат - ионы

Неорганические компоненты:

- K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, NH_4^+
- Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-}, NO_3^-, NO_2^-, PO_4^{3-}
- Другие ионы (в малых количествах)

Бактерии:

- Pseudomonas aeruginosa
- St. pyogenes
- E. Colli
- Sp. acinetobacter

Выделены показатели, оказывающие существенное влияние на камнеобразование

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСТАВА МОЧИ:

1) Клинические методы:

-общий анализ мочи; суточная экскреция (ионы: Na, Ca, K, Mg, PO_4, Cl; $C_5H_4N_4O_3$, $CO(NH_2)_2$, *креатинин и др.)*

2) Химические методы:

-титриметрия ($C_2O_4^{2-}$, $C_5H_4N_4O_3$*)*,

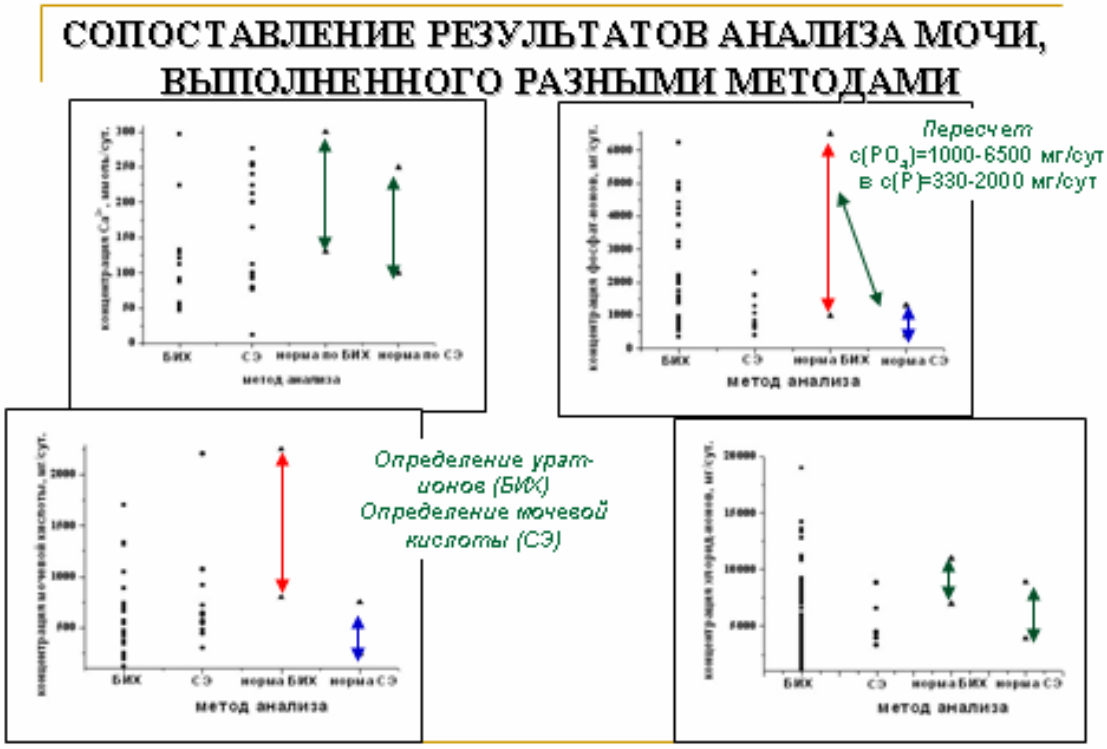
-ферментативный ($C_2O_4^{2-}$, $[(CH_2)_2C(OH)(COO)_3]^{3-}$),

-электрофорез ($C_2O_4^{2-}$, $[(CH_2)_2C(OH)(COO)_3]^{3-}$);

3) Физико-химические методы:

-безреагентная ионная хроматография (ионы: Na, Ca, K, Mg, NH_4, PO_4, Cl, SO_4, NO_3, NO_2; $C_5H_3N_4O_3^-$ *и урат-ионы, связанные с калием или натрием*; $C_2O_4^{2-}$, $[(CH_2)_2C(OH)(COO)_3]^{3-}$, $[(CH)_2(OH)CH_2(COO)]^{3-}$

Безреагентная ионная хроматография –одновременное определение 17 ионов

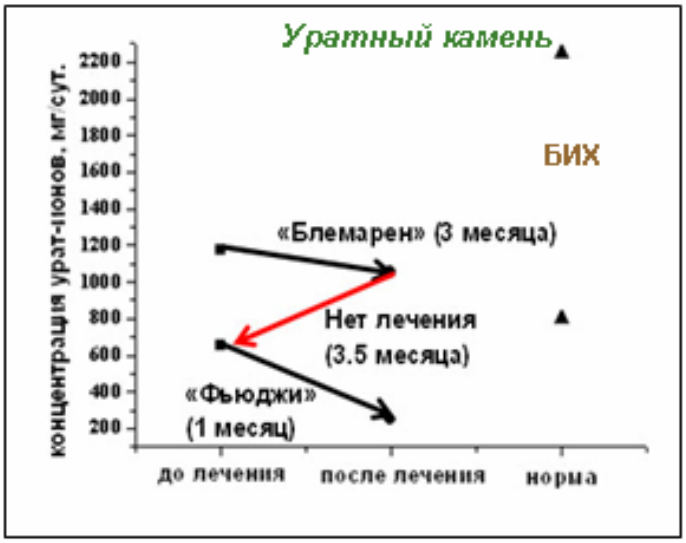


Отличие стандартных показателей мочи ряда ионов по разным методам

Оценка вида камней по показателям мочи *in vivo*

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011

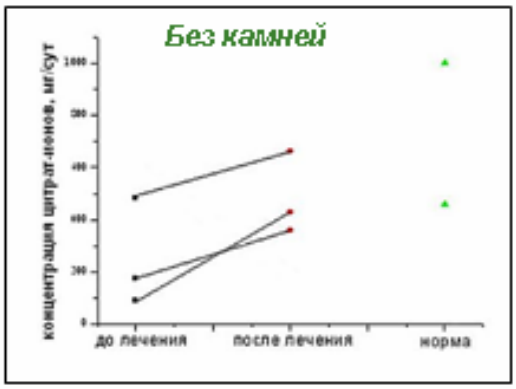
ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ УРАТ-ИОНОВ В МОЧЕ *ДО* И *ПОСЛЕ* ЛЕЧЕНИЯ

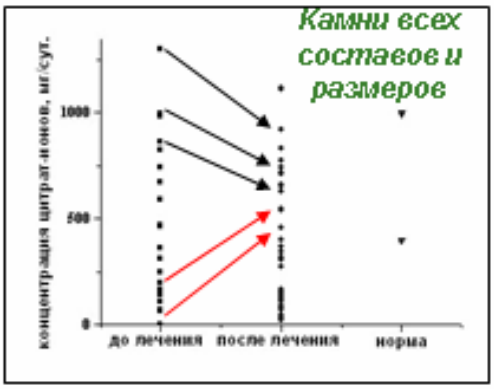


Уменьшение размера уратного камня от 8мм до 5мм

Установление pH на уровень 6.6-6.8 («Блемарен», «Фьюджи»)

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТРАТ-ИОНОВ В МОЧЕ *ДО* И *ПОСЛЕ* ЛЕЧЕНИЯ





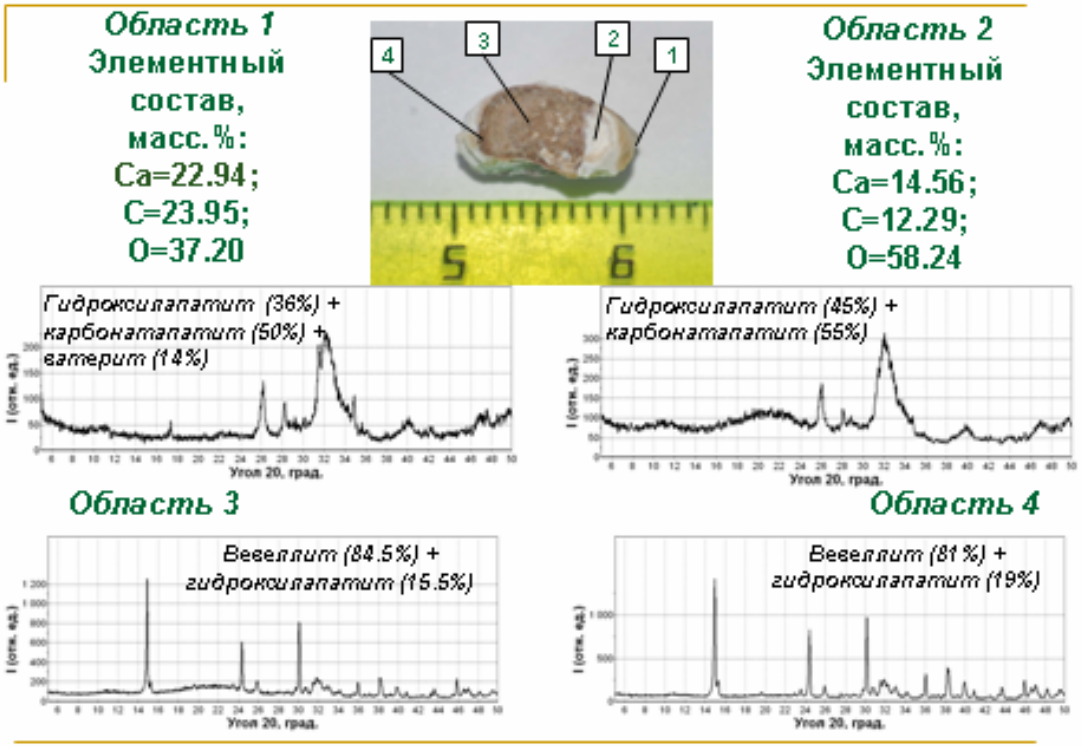
Лечебная вода «ФЬЮДЖИ»

FIUGGI Russia

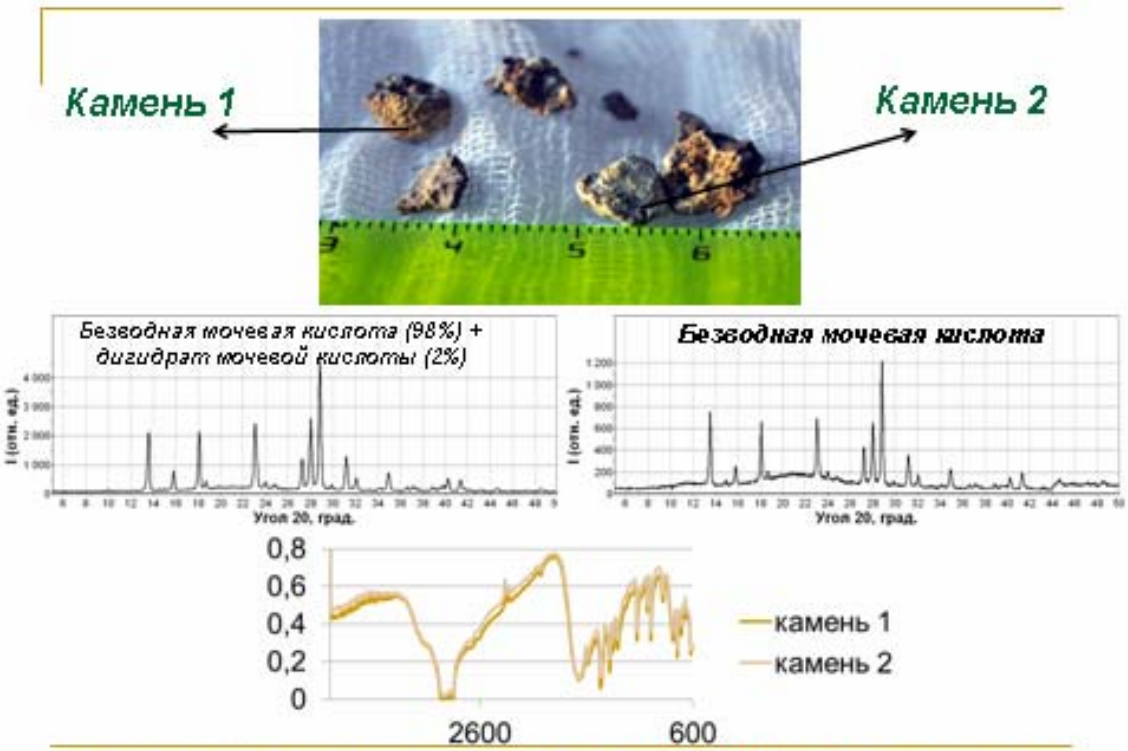
Лечение:

ДЛТ, КУЛТ, ЧНЛТ, ОП

Оценка риска камнеобразования по содержанию цитрат-ионов в моче



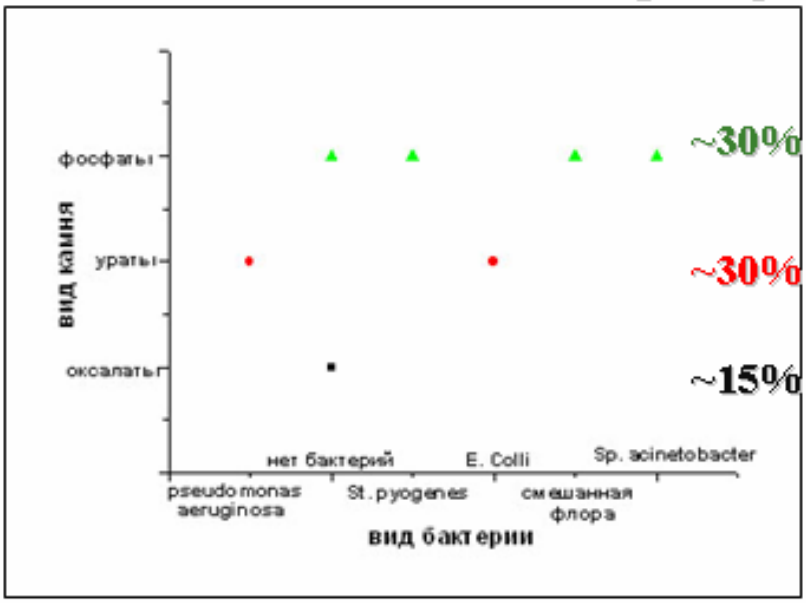
Состав мочи *до лечения*, мг/сут : $c(PO_4^{3-})$=2609 (1000-6500), c(Ca)=224 (100-300), c(цитрат-ион)=470 (460-1000)



Состав мочи *до лечения*, мг/сут : $c(C_2O_4^{2-})$=9 (40-60); $c(PO_4^{3-})$=1483 (1000-6500); c(цитрат-ион)= 297 (460-1000); c(урат-ион)=336 (800-2250)

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011

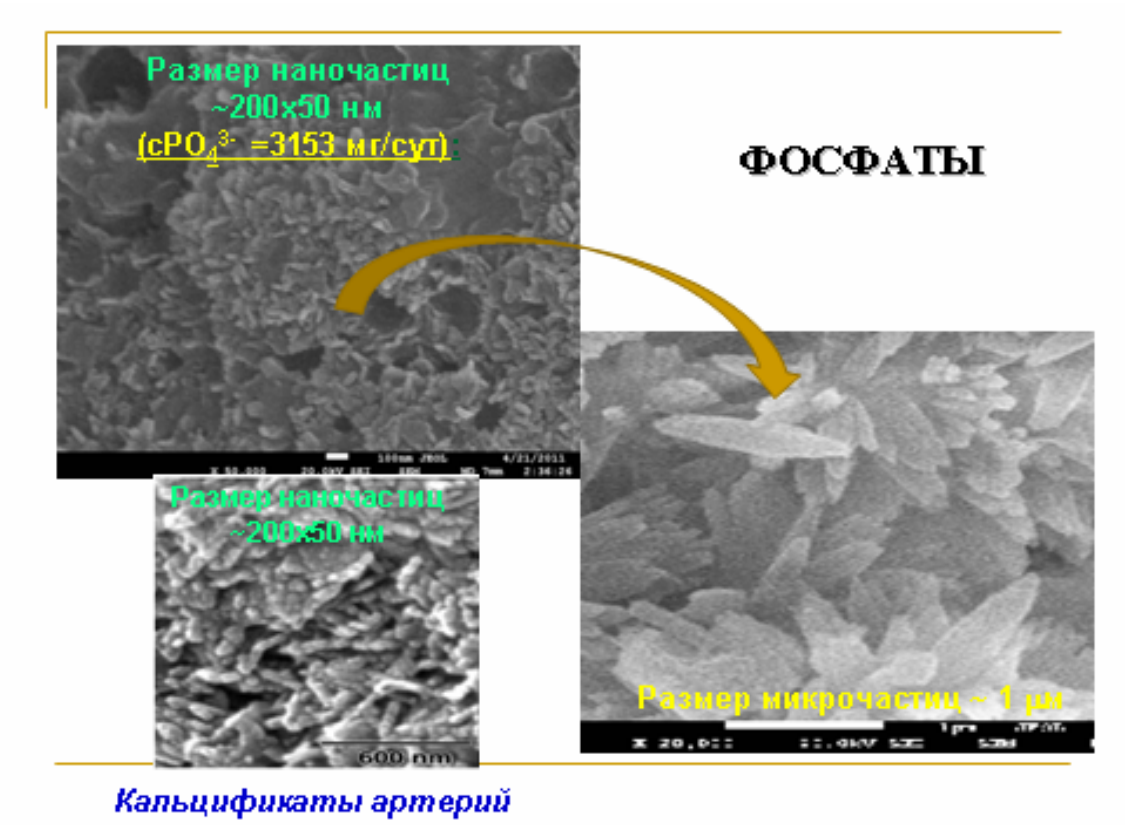
СВЯЗЬ ВИДА БАКТЕРИИ И ФАЗОВОГО СОСТАВА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ (размер >>1см)



В большинстве случаев фосфатам сопутствуют бактерии в моче

ТЕОРИИ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ

Вид микроструктуры должен быть связан с механизмами роста камней



© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ СТАДИИ РОСТА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

1. Все показатели мочи в норме:

c(I)=c(норма)

1. Увеличение концентрации иона А в моче:

c(A)>c(норма)

2. На зародыше начинается рост мочевого камня, что сопровождается уменьшением концентрации иона А в моче:

c(A)>c(норма) ⟶ c(A)=c(норма) ⟶ c(A)<c(норма).

3. Увеличение концентрации иона В в моче:

c(B)>c(норма)

4. Смена состава мочевого камня:

c(B)>c(норма) ⟶ c(B)=c(норма) ⟶ c(B)<c(норма).

Представленные стадии роста подтверждены экспериментально

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ МЕТОД РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ

1. Оценка состава мочевого камня *in vivo*

2. Оценка риска рецидива

3. Оценка возможности образования коралловидных камней

4. Оценка риска камнеобразования

5. Решение других задач

Нахождение показателей, оказывающих основное влияние на прогнозируемые результаты

Данные клинического обследования 75 пациентов

ПРИЗНАКИ (60 параметров):

анализ мочи (клинический -общий) и крови - до лечения, длительность рецидива, сопутствующие заболевания, МСКТ (размер, Н), УЗИ и т.д.

РЕЗУЛЬТАТ:

1 класс-оксалаты (62)

2 класс-фосфаты (6)

3 класс-ураты (7)

ОБУЧЕНИЕ: *Анализ с помощью 8-ми алгоритмов распознавания (Голосование по большинству)*
Правильно определен состав камней 70 пациентов (ошибка < 10 %)

ПРОГНОЗ: *определение состава мочевых камней 11 новых пациентов*

Правильно определен состав камней ~ 91%

Данные клинического обследования 13 пациентов

ПРИЗНАКИ (70 параметров):

анализ мочи (клинический-общий +СЭ, БИХ, ТИТР) и крови - до лечения, рентгеноскопия, длительность рецидива, сопутствующие заболевания, МСКТ (размер, локализация, Н), УЗИ и т.д.

РЕЗУЛЬТАТ:

1 класс - есть риск рецидива МКБ (7)

2 класс - нет риска рецидива МКБ (6)

ОБУЧЕНИЕ: *Анализ с помощью 8-ми алгоритмов распознавания.*
Выбраны алгоритмы, адекватно разделяющие признаки по результатам (1-100%, 3-92,3%, 3-83,6%, 1-69,2%)

ПРОГНОЗ: *определение возможности риска рецидива МКБ 6 новых пациентов*

Правильно определен риск рецидива МКБ 100%

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011