

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: Влияние pH мочи

С.А. Голованов¹, А.В. Сивков¹, А.М. Поликарпова², В.В. Дрожжева¹, М.И. Андрюхин², М.Ю. Просьянников¹

¹ НИИ урологии интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

² Медицинский институт Российского Университета Дружбы Народов, кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Поликарпова А.М. – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института Российского Университета Дружбы Народов, e-mail: any.polykarpova@gmail.com

Polikarpova A.M. – PhD student of the department of urology and operative nephrology with oncology course, Medical Institute, RUDN-University; e-mail: any.polykarpova@gmail.com

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Андрюхин М.И. – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института Российского Университета Дружбы Народов, e-mail: valeriya-andrew@mail.ru

Andryukhin M.I. – Dr. Sc., professor of the department of urology and operative nephrology with oncology course, Medical Institute, RUDN-University, e-mail: valeriya-andrew@mail.ru

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Prosiannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Важным фактором, способным оказывать модулирующее влияние на образование камней в почках является pH мочи. Этот показатель используется как для оценки риска камнеобразования, так и для контроля результата противорецидивного лечения у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) [1,2]. В норме моча слегка кислая с pH в среднем около 6,0, хотя кислотность ее у здорового человека может варьировать от 4,5 до 8,0 [3,4]. Кислотность мочи может изменяться при таких заболеваниях, как опухоли уротелия, нарушения обмена веществ и мочекаменная болезнь [5,7]. При МКБ, как установлено, кислотность мочи способна влиять на различные стадии камнеобразования, включая кристаллизацию, рост, агрегацию и ретенцию камня в мочевых путях

[8-10]. Кроме того, pH мочи является важным фактором, который может способствовать формированию твердой (кристаллической) фазы и оказывать литолитический эффект в отношении мочевых камней [11,12]. Формирование некоторых типов мочевых камней, (оксалатных, фосфатных, уратных, цистиновых) в значительной степени зависит от pH мочи [1,8,12]. Щелочная реакция мочи pH мочи способствует формированию фосфат-содержащих камней, тогда как кислая pH мочи связана с образованием уратных и цистиновых камней [13,14].

Однако кислотность мочи является не единственным фактором, определяющим способность мочи к камнеобразованию, то есть, ее литогенные свойства. Повышение литогенности мочи происходит при нарушении экскреции различных ионов и веществ, способных влиять

на камнеобразование [15]. Известен целый ряд различных ионов и веществ, нарушение экскреции которых с мочой, может повышать литогенный потенциал мочи, который, по-видимому, является результатом взаимного влияния друг на друга как метаболических, так и физико-химических факторов, включая pH мочи [15].

В опубликованных ранее работах исследовали зависимость формирования камней определенной химической природы от интенсивности воздействия таких метаболических факторов риска МКБ, как кальциурии, уратурии, фосфатурии и магнийурии [16,17].

Цель работы: учитывая важное модифицирующее влияние pH мочи на литогенез, исследовать влияние этого физико-химического фактора на выраженность изучаемых метаболических факторов риска камнеобразования, а также на частоту и

риск формирования мочевых камней различных метаболических типов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 636 больных МКБ (274 мужчин и 362 женщины в возрасте от 16 до 77 лет). Минеральный состав мочевых конкрементов и метаболические показатели определяли методами описанными ранее [16], рН утренней мочи определяли на анализаторе AutionMaxAX-4280 (фирмы Agcraу, Япония). Значения показателей рН мочи были разделены на семь диапазонов, которые использовали в качестве факторов в дисперсионном анализе (модуль ANOVA программы Statistica v.10), а величины суточной экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов, магния и процент содержания некоторых минералов в мочевых камнях в качестве зависимых переменных. Классификацию мочевых камней проводили по преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы) [18-20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа показывают, что величина рН мочи оказывает заметное влияние на частоту образования камней различных метаболических типов у пациентов с МКБ (рис. 1).

Можно заметить, что с повышением величины показателя рН мочи и смещением реакции мочи в щелочную сторону происходит некоторое снижение частоты выявления кальций-оксалатных камней у пациентов с МКБ (рис. 1). Корреляционный анализ, проведенный по семи диапазонам рН, указывает на такую тенденцию ($r = -0,739$; $p = 0,0576$). Однако более детальный анализ позволяет выявить следующие особенности. При росте рН от 5,9-6,0 до рН 7,0-9,0 статистически достоверного возрастания частоты выявления оксалатных камней не наблюдается. Смещение рН мочи в кислую сторону (от 5,9-6,0 до 4,8-5,0) вызывает рост случаев выявления оксалатных камней среди пациентов с МКБ на 70,4-79,6% ($p < 0,01$).

Известно, что веделлит является основной минеральной фазой кальций-оксалатных мочевых камней. Как было установлено в настоящей работе, доля веделлита в оксалатных камнях с преобладанием оксалатного компонента более 70%, составляла 80,2%, а веделлита – 11,3%. В камнях, представленных на 100% оксалатной минеральной фазой, доля веделлита была еще выше – 92,2%, а веделлита – только 7,8%.

Анализ содержания оксалатов в мочевых камнях как функции величины рН мочи подтверждает факт учащения случаев оксалатного уро-

литиаза при повышении кислотности мочи (рис. 2). Сдвиг рН мочи в кислую сторону (от 5,9-6,0 до 4,8-5,0) ведет к увеличению доли веделлита в камнях (рис. 2А). Динамика накопления веделлита в конкрементах имеет противоположный характер, свидетельствуя о накоплении этого минерала в камнях при защелачивании мочи от рН 5,1-5,3 до рН 6,1-6,9 (рис. 2В). Как было отмечено, веделлит практически полностью представляет оксалатный компонент в камнях, поэтому доля оксалатов в мочевых камнях также увеличивается при повышении кислотности мочи (рис. 2С).

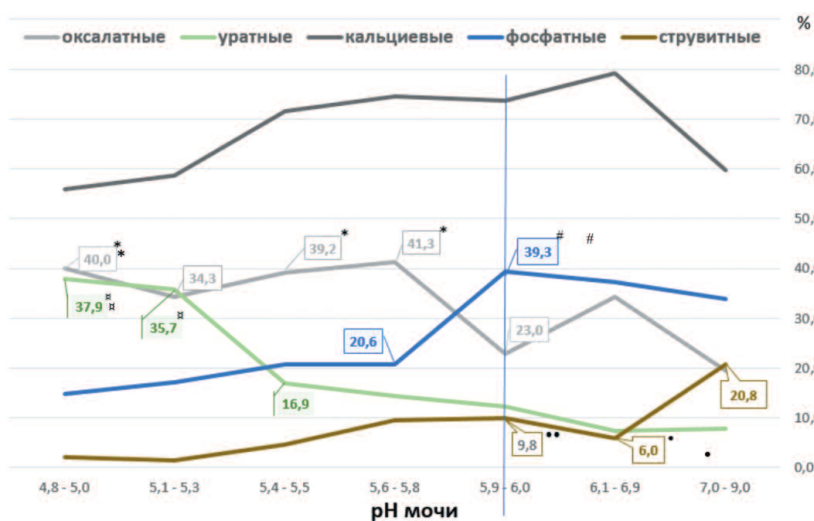


Рис. 1. Частота выявления основных типов камней (в %) при различных величинах рН мочи. * $p < 0,01$ vs. рН 5,9-6,0 (для оксалатных камней); # $p < 0,02$ vs. рН 5,9-6,0 (для фосфатных камней); $\circ p < 0,003$ vs. рН 5,4-5,5 (для уратных камней); • $p < 0,015$ vs. рН 7,0-9,0, •• $p < 0,03$ vs. рН 7,0-9,0 (для струвитных камней)

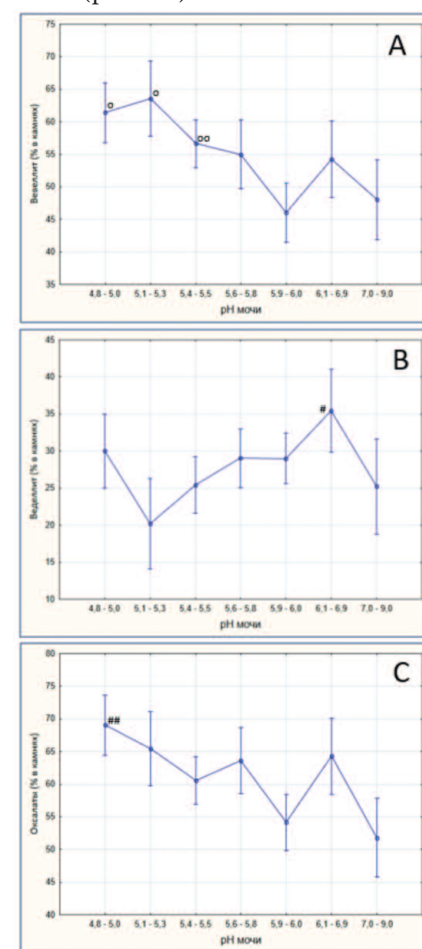


Рис. 2. Доли (в %) веделлита (А), веделлита (В) и оксалатного минерального компонента (С) в мочевых камнях при различных значениях рН мочи. Данные представлены как $M \pm m$ (средние со стандартными ошибками средних, обозначенными вертикальными линиями) $\circ p < 0,02$ vs. рН 5,9-6,0; $\infty p < 0,07$ vs. рН 5,9-6,0; # $p < 0,068$ vs. рН 5,1-5,3; ## $p < 0,02$ vs. рН 5,9-6,0

Полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований. Было установлено, что кристаллы кальция оксалата моногидрата (веделлита) наиболее

активно образовывались при кислотных значениях рН (начиная с рН 4,0) и наименее интенсивно – при щелочных значениях (при рН 7,0-8,0) [21]. При этом различия по таким параметрам, как объем образующихся кристаллов, их число и масса отличались в 2-3 раза и более.

Таким образом, снижение показателя кислотности мочи ниже рН 6,0 способно повышать риск развития оксалатного уролитиаза. Очевидно, этот литогенный эффект реализуется путем модифицирующего влияния сдвигов рН мочи на другие метаболические факторы риска камнеобразования, и в первую очередь, на интенсивность кальциурии.

Анализ влияния рН мочи на показатели экскреции некоторых литогенных веществ и ионов показал, что повышение экскреции кальция с мочой наблюдается при снижении рН мочи со значений 5,9-6,0 до 5,4-5,5, достигая максимума при рН равным 5,6-5,8 (рис. 3). Интересно отметить, что именно при этих значениях рН и максимальных значениях кальциурии наблюдается максимальная активность формирования оксалатных камней у пациентов с МКБ (рис. 1). Высокая частота выявления оксалатных камней у пациентов сохраняется прак-

тически постоянной, колеблясь от 40,0% до 41,3%, при дальнейшем повышении кислотности мочи вплоть до рН 4,8-5,0, несмотря на значительное уменьшение кальциурии в 1,42 раза (рис. 1,3).

Таким образом, в усилении оксалатного литогенеза снижение рН мочи (ниже 6,0) играет более значительную роль, чем повышенная экскреция кальция.

Действительно, в диапазоне рН от 5,9-6,0 до 5,6-5,8 повышение оксалатного литогенеза усугубляется кальцийурией (от 4,92 до 6,29 мМоль/сут), снижение которой должно стать целью противорецидивной терапии. При значениях рН от 5,6-5,8 до 5,4-5,5 метафилактика оксалатного уролитиаза в большей степени должна быть направлена на коррекцию нарушений рН мочи, поскольку в этих условиях даже понижение уровня кальциурии существенно не влияет на уменьшение частоты формирования оксалатных камней (рис. 1,3).

В отличие от оксалатных камней формирование фосфатных конкрементов, представленных карбонатапатитом, усиливается при защелачивании мочи. При максимальных значениях кальциурии и фосфатурии, наблюдаемых при рН 5,6-5,8, отмечается невысокая частота

выявления фосфатных камней из карбонатапатита (20,6%) у пациентов с МКБ (рис. 1,3). Наибольшая частота фосфатного уролитиаза отмечается при увеличении рН до 5,9-6,0 (39,3%, $p < 0,02$, рис. 1). Наблюдаемое при этом снижение уровней экскреции кальция и фосфатов свидетельствует о ведущей роли защелачивания мочи в формировании фосфатных камней (рис. 1,3). Это позволяет считать, что основной целью метафилактики этого типа камней должно стать поддержание рН мочи пациента в пределах от 5,6-5,8 до 5,4-5,5, а не борьба с сопутствующими кальциурией и фосфатурией, практически не влияющими на фосфатный литогенез.

Роль защелачивания мочи в формировании камней из карбонатапатита иллюстрирует рисунок 4. По мере увеличения рН мочи и ее защелачивания наблюдается прогрессивный рост доли карбонатапатита (фосфатного компонента) как в конкрементах в целом (рис. 4 А), так и в смешанных оксалатно-фосфатных кальциевых камнях (рис. 4 В). Подобные результаты были получены в других работах [22,23].

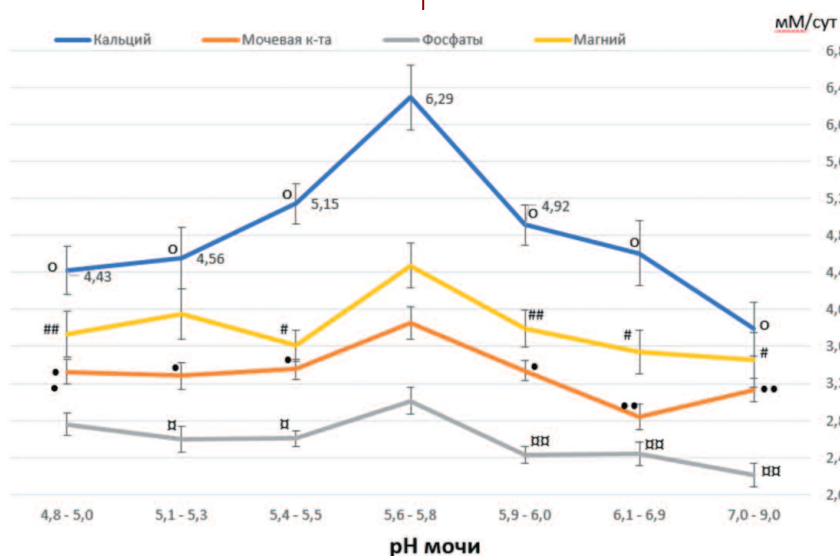


Рис.3. Показатели экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния (в мМ/сут) при различных значениях рН мочи. Значения экскреции фосфатов приведены как мМ/сут $\times 10^{-1}$. Данные представлены как $M \pm m$ (средние со стандартными ошибками средних, обозначенными вертикальными линиями). $op < 0,005$ vs. рН 5,6-5,8; $\#p < 0,02$ vs. рН 5,6-5,8; $\#\#p < 0,057$ vs. рН 5,6-5,8; $\bullet p < 0,009$ vs. рН 5,6-5,8; $\bullet\bullet p < 0,0006$ vs. рН 5,6-5,8; $\bullet\bullet\bullet p < 0,03$ vs. рН 5,6-5,8; $\bullet\bullet\bullet p < 0,003$ vs. рН 5,6-5,8

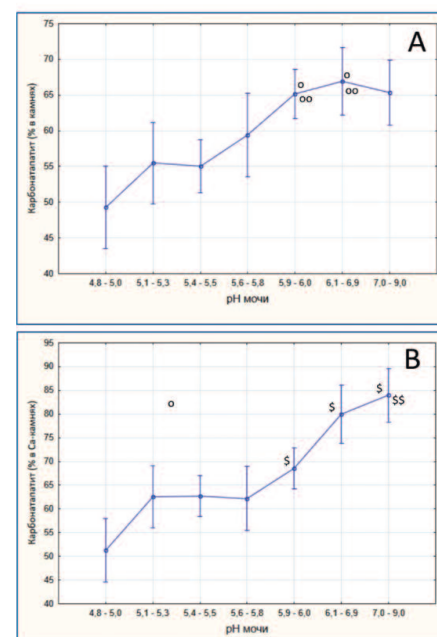


Рис. 4. Содержание карбонатапатита (в %) в мочевых камнях (А) и в смешанных кальциевых оксалатно-фосфатных камнях (В) при различных значениях рН мочи. Данные представлены как $M \pm m$ (средние со стандартными ошибками средних, обозначенными вертикальными линиями). $op < 0,03$ vs. рН 4,8-5,0; $oop < 0,05$ vs. рН 5,6-5,8; $\$p < 0,035$ vs. рН 4,8-5,0; $\$\$p < 0,02$ vs. рН 5,6-5,8

Влияние сдвигов pH мочи на частоту выявления у пациентов кальциевых (смешанных оксалатно-фосфатных) камней не вполне однозначно. Как отмечалось, формирование оксалатного или фосфатного компонента в этих камнях регулируется разнонаправленными сдвигами pH мочи. Несмотря на то, что снижение частоты выявления кальциевых камней наблюдается при pH мочи ниже 5,4-5,5 и выше pH 6,1-6,9 (рис. 1), поддержание pH в этих пределах вряд ли следует рекомендовать в целях метафилактики, поскольку в этих условиях появляется опасность активации уратного или струвитного камнеобразования, соответственно.

Частота выявления случаев уратного уролитиаза имеет тесную связь со сдвигами pH мочи. Процент обнаружения уратных камней у пациентов постепенно возрастает при снижении pH мочи с щелочных значений этого показателя (7,0-9,0) до кислых значений (4,8-5,0), (рис. 1). Корреляционный анализ указывает на достаточно тесную обратную зависимость между изменениями pH мочи в семи выбранных диапазонах значений pH и частотой образования уратных камней ($r = -0,815$, $p = 0,0255$).

Особенно заметный прирост частоты случаев возникновения уратного уролитиаза наблюдается при снижении pH мочи ниже 5,4-5,5 (рис. 1). При этом частота выявления уратных камней возросла более чем в 2 раза – с 16,9% до 35,7-37,9% (рис. 1, $p < 0,003$).

Уратный уролитиаз обычно связан с постоянно низким pH мочи, который наблюдается почти у всех пациентов с уратными камнями, несмотря на то, что у большинства больных экскреция уратов не нарушается [24,25].

Как было отмечено в настоящей работе, частота выявления случаев уратного уролитиаза не возросла при максимуме экскреции мочевой кислоты (рис. 1, значение pH 5,6-5,8), что подтверждает веду-

щую роль низких значений pH мочи в уратном литогенезе по сравнению с повышенной экскрецией уратов [26,27]. Действительно, при pH 5,0 мочевая кислота может образовывать кристаллы при весьма низкой молярной концентрации – около 2 ммоль/л, тогда как при pH 5,9-6,0 для ее кристаллизации требуется уже концентрация 4 ммоль/л и более [28].

Константа диссоциации мочевой кислоты (pKa) соответствует 5,5 [27,29]. Поэтому при pH мочи менее 5,5 мочевая кислота становится нерастворимой и в зависимости от ее концентрации в моче формируются кристаллы безводной кислоты или дигидрата мочевой кислоты [30]. Эту зависимость иллюстрирует рисунок 5, где большая часть уратных камней, представленных как чистыми 100% уратами, так и камнями с преобладание уратного компонента (>60% состава), формируется при кислых значениях pH мочи.

Обращает на себя внимание факт совпадения высокой частоты оксалатного и уратного уролитиаза при pH мочи ниже 5,5 (рис. 1). Известно, что кристаллы безводной

мочевой кислоты могут служить гетерогенными центрами (нуклеантами) для образования кристаллов кальция оксалата моногидрата (вевеллита), особенно при перенасыщенности мочи оксалатом и кальцием в условиях дефицита ингибиторов кристаллообразования [31,32]. Способность мочевой кислоты выполнять роль гетерогенного нуклеанта для кристаллов вевеллита гораздо выше, чем у муцина (гликопротеида) или клеточного детрита, однако ниже, чем у некоторых солей кальция [31]. Более того, мочевая кислота была обнаружена как минорный компонент в центральной части вевеллитных камней, ядре [33], что указывает на ее участие в оксалатном литогенезе и объясняет высокую частоту выявления оксалатных камней у пациентов при pH мочи ниже 5,5, в том числе и вевеллитных, камней, составляющих более 90% всех оксалатных конкрементов.

Отсюда понятно, что при кислых значениях pH мочи относительный риск формирования оксалатных и уратных камней повышен в отличие от щелочных значений pH мочи, причем риск формирования

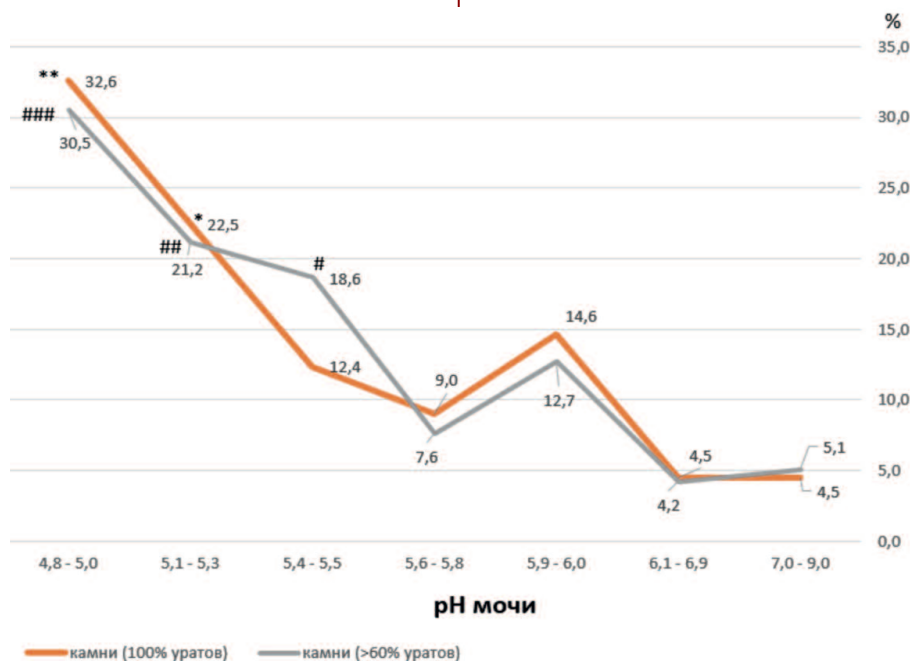


Рис. 5. Преимущественное формирование уратных камней (частота выявления в %) при кислых значениях pH мочи (ниже pH 5,6-5,8).
 Обозначения: * $p < 0,02$ vs. pH 5,6-5,8; ** $p < 0,02$ vs. pH 5,6-5,8; (для камней, содержащих 100% уратов); # $p < 0,02$ vs. pH 5,6-5,8; ### $p < 0,003$ vs. pH 5,6-5,8; #### $p < 0,00005$ vs. pH 5,6-5,8 (для камней, содержащих более 60% уратов)

уратных камней в 2,4 раза выше, чем оксалатных (табл. 1).

Подобно фосфатным конкрементам, представленным карбонатапатитом, формирование струвитных мочевого камней происходит в щелочной среде. Корреляционный анализ, проведенный в семи диапазонах pH, показывает прямую зависимость частоты выявления струвитных камней по мере нарастания щелочных значений мочи (рис. 1, $r = 0,889$, $p = 0,0074$). С наибольшей частотой струвитные камни обнаруживались при pH мочи 7,0-9,0, то есть, в 3,5 раза чаще, чем у пациентов с pH мочи 6,1-6,9 (рис. 1, $p < 0,015$).

Это связано с тем, что кристаллизация струвита ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) наблюдается при pH мочи выше 7,0 [34-36], тогда как растворимость струвита возрастает при pH мочи ниже 6,5 [37]. Как известно, главной причиной формирования струвитных камней является инфекция мочевых путей, при которой жизнедеятельность уреазы-продуцирующих микроорганизмов (*Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae* и *Providencia* spp.) приводит к усилению аммониагенеза и сильному защелачиванию мочи [35,38]. Следует отметить, что повы-

шение частоты встречаемости струвитных камней при повышении pH мочи до 7,0-9,0 не было связано с влиянием метаболических факторов риска. Не отмечалось повышения экскреции кальция, мочевой кислоты, а также входящих в состав струвитных камней фосфатов и магния. Более того, экскреция этих веществ и ионов была значительно ниже по сравнению с их максимальными значениями, зарегистрированными в диапазоне pH мочи 5,6-5,8 (рис. 1).

Это свидетельствует о ведущей роли в струвитном литогенезе защелачивания мочи, но не о влиянии на этот процесс известных метаболических факторов риска, экскретируемых с мочой. Кроме того, следует обратить внимание на особую роль pH мочи в регуляции экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния. Максимальная суточная экскреция этих ионов и мочевой кислоты отмечается при pH мочи 5,6-5,8 и снижается при pH выше или ниже этих значений (рис. 1). Очевидно, диапазон изменения pH мочи 5,4-6,0 можно считать оптимальным для процесса экскреции этих веществ.

Роль pH мочи в регуляции экс-

креции веществ подтверждают результаты длительной метафилактики у пациентов с удаленными струвитными камнями, которым для ацидификации мочи назначался L-метионин [39]. В результате проведенной терапии показатель pH мочи снижался в среднем с 7,5 до 5,5, при этом у больных наблюдалось повышение показателей экскреции магния, мочевой кислоты. Экскреция кальция проявляла тенденцию к повышению ($p = 0,08$). Подобные изменения показателей экскреции при снижении щелочных значений pH мочи были отмечены ранее [17]. В настоящей работе эта зависимость представлена на рисунке 1.

Подобно фосфатным камням из карбонатапатита струвитные мочевого камни склонны образовываться в щелочной моче. Поэтому при щелочных значениях pH мочи относительный риск формирования таких камней повышен по сравнению с кислыми значениями pH. Так, риск образования камней из карбонатапатита при $pH > 5,5$ в 2 раза выше, чем для мочи с $pH < 5,6$. Для струвитных камней показатель относительного риска составляет 3,3 при pH мочи $> 6,0$, по сравнению с мочой, имеющей $pH < 5,9$ (табл.1).

Таблица 1. Относительный риск образования мочевого камней при выявленных референсных значениях pH мочи

pH < 5,9		pH > 6,0		RR	95% CI	P
Оксалатные Камни	Всего камней	Оксалатные камни	Всего камней			
138	358	38	144	1,47	1,09-1,99	0,0123
pH < 5,4		pH > 5,5		RR	95% CI	P
Уратные Камни	Всего камней	Уратные камни	Всего камней			
61	165	35	329	3,48	2,40-5,04	< 0,0001
pH > 5,8		pH < 5,6		RR	95% CI	P
Карбонат-апатитные Камни	Всего камней	Карбонат-апатитные Камни	Всего камней			
99	266	53	295	2,07	1,55-2,77	< 0,0001
pH > 6,0		pH < 5,9		RR	95% CI	P
Струвитные Камни	Всего камней	Струвитные Камни	Всего камней			
20	144	15	358	3,31	1,75-6,29	0,0002

Примечание: RR – показатель относительного риска (RelativeRisk); 95% CI – 95% доверительный интервал; p – статистический показатель достоверности различия отношения рисков

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы показано, что кислотность мочи способна регулировать суточную экскрецию кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния. Максимальная экскреция этих метаболических факторов риска МКБ отмечается при pH мочи в диапазоне 5,6-5,8 и снижается при смещении выше или ниже от этих значений. Наибольшая частота выявления случаев оксалатного уролитиаза наблюдается при pH 5,6-5,8 и совпадает с максимумом экскреции кальция, что необходимо учитывать при проведении метафилактики. При значениях pH ниже 5,6-5,8 метафилактику оксалатного уролитиаза в большей степени следует направлять на коррекцию нарушений pH мочи, по-

скольку в этих условиях низкий уровень кальциурии существенно не влияет на оксалатный литогенез.

Наиболее часто уратные камни образуются при pH < 5,4-5,5; карбонатапатитные – при pH > 5,6-5,8;

струвитные – при pH = 7,0-9,0, в то время как в этих условиях наблюдается низкая экскреция метаболических факторов риска. Можно полагать, что кислотность мочи в большей степени способна влиять

на частоту образования уратных и фосфатных камней, нежели изучаемые в работе метаболические факторы риска, что следует учитывать при проведении противорецидивного лечения МКБ. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, кислотность мочи, факторы риска уролитиаза, метафилактика.

Key words: urolithiasis, urine acidity, urolithiasis risk factors, metaphylaxis.

Резюме:

Введение. Кислотность мочи является важным фактором, способным оказывать модулирующее влияние на образование камней в почках. Формирование некоторых типов мочевых камней, (оксалатных, фосфатных, уратных, цистиновых) в значительной степени зависит от pH мочи. Однако кислотность мочи является не единственным фактором, определяющим способность мочи к камнеобразованию. Литогенный потенциал мочи является результатом взаимодействия различных факторов как метаболических, так и физико-химических, включая pH мочи.

Цель данной работы изучить влияния такого физико-химического фактора, как pH мочи на экскреторную активность некоторых литогенных метаболических факторов риска мочекаменной болезни, а также на частоту и риск формирования мочевых камней различных метаболических типов.

Материал и методы. Исследован минеральный состав 636 мочевых конкрементов (от 274 мужчин и 362 женщин в возрасте от 16 до 77 лет), а также показатели суточной экскреции с мочой кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния.

Результаты и обсуждение. Показано, что при снижении кислотности мочи ниже pH 6,0 частота выявления случаев оксалатного уролитиаза повышается, достигая максимума при pH 5,6-5,8 и совпадая с максимумом экскреции кальция. Высокая частота выявления оксалатных камней у пациентов сохраняется практически постоянной, колеблясь от 40,0% до 41,3%, и при дальнейшем повышении кислотности мочи вплоть до pH 4,8-5,0, несмотря на снижение кальциурии в 1,42 раза. В диапазоне pH от 5,9-6,0 до 5,6-5,8 повышение оксалатного литогенеза может усугубляться кальциурией (от 4,92 до 6,29 ммоль/сут), на снижение которой должна быть направлена противорецидивная терапия. При значениях pH от 5,6-5,8 до 5,4-5,5 метафилактика оксалатного уролитиаза в большей степени должна быть направлена на коррекцию нарушений pH мочи, поскольку в этих условиях даже снижение уровня кальциурии существенно не влияет на уменьшение частоты формирования оксалатных камней.

Частота выявления уратных камней возрастает более, чем в 2 раза при снижении pH мочи ниже 5,4-5,5 и не увеличивается при максимуме экскреции мочевой кислоты, наблюдаемом при pH 5,6-5,8, что подтверждает ведущую роль низких значений pH мочи в уратном литогенезе по сравнению с выраженностью урикурии, а также общие принципы метафилактики уратного литиаза.

Частота обнаружения фосфатных конкрементов, представленных карбонатапатитом, повышается почти в 2 раза при значениях pH мочи выше 5,6-5,8 и не снижается при уменьшении уровня экскреции кальция и фосфатов. Это свидетельствует о ведущей роли защелачивания мочи в формировании фосфатных камней и дает основание полагать, что основной целью метафилактики этого типа камней должно стать поддержание pH мочи пациента в пределах от 5,6-5,8 до 5,4-5,5, а не борьба с сопутствующими кальциурией и фосфатурией, практически не влияющими на фосфатный литогенез.

Наибольшая частота выявления струвитных камней отмечена при резко щелочных значениях pH мочи 7,0-9,0. В этих условиях струвитные камни обнаруживаются в 3,5 раза чаще, чем у пациентов с pH мочи 6,1-6,9. Повышение частоты встречаемости струвитных камней при pH мочи до 7,0-9,0 не зависит от влияния метаболических факторов риска, поскольку экскреция кальция, мочевой кислоты, а также входящих в состав струвитных камней фосфатов и магния была значительно ниже их максимальных значений в диапазоне pH мочи 5,6-5,8.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о регулирующем влиянии pH мочи на образование мочевых камней различных метаболических типов, что может быть использовано при выборе тактики проведения противорецидивного лечения МКБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study III: Effect of urine pH

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, A.M. Polikarpov, V.V. Drozhzheva, M.I. Andryukhin, M.Yu. Prosyannikov

Introduction. Acidity of urine is an important factor that can have a modulating effect on the formation of kidney stones. The formation of certain types of urinary stones (oxalate, phosphate, urate, cystine) is largely dependent on the urinary pH. However, the acidity of urine is not the only factor determining the ability urine to stone formation. The lithogenic potential of urine is the result of the interaction of various factors, both metabolic and physicochemical ones, including urine pH.

Goal. The purpose of this paper is to study the effects of a physicochemical factor such as the urinary pH on the excretory activity of some lithogenic metabolic risk factors for urolithiasis, as well as the frequency and risk of formation of urinary stones of various metabolic types.

Material and methods. The mineral composition of 636 urinary calculi has been studied (from 274 men and 362 women aged 16 to 77 years), as well as daily urinary excretion of urine, uric acid, phosphate and magnesium.

Results and discussion. It has been shown that when urine acidity decreases below pH 6.0, the frequency of detection of oxalate urolithiasis rises, reaching a maximum at pH 5.6-5.8 and coinciding with a calcium excretion maximum. The high frequency of detection of oxalate stones in patients remains practically constant, ranging from 40.0% to 41.3%, and with a further increase in the acidity of urine up to a pH of 4.8-5.0, despite a decrease in calciuria of 1.42 times. In the pH range from 5.9-6.0 to 5.6-5.8, the increase in oxalate lithogenesis may be exacerbated by calciuria (from 4.92 to 6.29 mmol / day), which should be reduced by anti-relapse therapy. At pH values from 5.6-5.8 to 5.4-5.5, oxalate urolithiasis metaphylaxis should be mainly directed to correct urinary pH disturbances, since under these conditions even a decrease in the level of calciuria does not significantly affect the reduction in the frequency of formation of oxalate stones.

The frequency of detection of urate stones increases more than 2-fold with a decrease in urine pH below 5.4-5.5 and does not increase with a maximum uric acid excretion observed at pH 5.6-5.8. This confirms leading role of low urinary pH values in urate lithogenesis in comparison with the severity of uricuria, as well as the general principles of urate lithiasis metaphylaxis.

The frequency of detection of phosphate stones, represented by carbonatapatite, increases almost 2-fold at urinary pH values above 5.6-5.8 and does not decrease with a decrease in the level of calcium and phosphate excretion. This indicates the leading role of alkalization of urine in the formation of phosphate stones and suggests that the main goal of the metaphylaxis of this type of stones should be to maintain the patient's urinary pH in the range from 5.6-5.8 to 5.4-5.5, and not control of concomitant calciuria and phosphaturia, which practically do not affect phosphate lithogenesis.

The highest frequency of occurrence of struvite stones was observed at sharply alkaline pH values of urine of 7.0-9.0. In these conditions, struvite stones are found 3.5 times more often than in patients with a pH of 6.1-6.9. An increase in the frequency of occurrence of struvite stones at urine pH to 7.0-9.0 does not depend on the influence of metabolic risk factors, as the excretion of calcium, uric acid, as well as of the constituents of struvite stones, phosphates and magnesium was significantly lower than their maximum values in the urinary pH range 5,6-5,8.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006;5:23. doi:10.1186/1475-2891-5-23.
2. Barbas C, Garcia A, Saavedra L, Muros M. Urinary analysis of nephrolithiasis markers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2002;781(1-2):433-55. doi:10.1016/S1570-0232(02)00557-3.
3. Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw KT. Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr* 2008;99(6):1335-43. doi:10.1017/S0007114507862350.
4. Thongboonkerd V, Mungdee S, Chiangjong W. Should urine pH be adjusted prior to gel-based proteome analysis? *J Proteome Res* 2009; 8(6):3206-11. doi:10.1021/pr900127x.
5. Ide H, Kikuchi E, Hagiwara M, Hayakawa N, Hongo H, Miyajima A, et al. Urinary pH levels are strongly associated with bladder recurrence after nephroureterectomy in upper tract urothelial carcinoma patients with a smoking history. *Ann Surg Oncol* 2016;23(Suppl 5):1029-1038.
6. Cho YH, Lee SY, Jeong DW, Choi EJ, Nam KJ, Kim YJ, et al. The association between a low urine pH and the components of metabolic syndrome in the Korean population: Findings based on the 2010 Korea National health and nutrition examination survey. *J Res Med Sci* 2014;19(7):599-604.
7. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001;358(9282):651-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)05782-8.
8. Tiselius HG. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades. *Urol Res* 2011;39(4):231-43. doi:10.1007/s00240-010-0349-3.
9. Han H, Segal AM, Seifter JL, Dwyer JT. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis). *Clin Nutr Res* 2015;4(3):137-52. doi:10.7762/cnr.2015.4.3.137.
10. Ratkalkar VN, Kleinman JG. Mechanisms of Stone Formation. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9(3-4):187-197. doi:10.1007/s12018-011-9104-8.
11. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35(2):369-91. doi:10.1016/j.pop.2008.01.005, vii.
12. McKay CP. Renal stone disease. *Pediatr Rev* 2010;31(5):179-88. doi:10.1542/pir.31-5-179.
13. Grases F, Costa-Bauzá A, Gomila I, Ramis M, García-Raja A, Prieto RM. Urinary pH and renal lithiasis. *Urol Res* 2012;40(1):41-6. doi:10.1007/s00240-011-0389-3.
14. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* 2010;23(Suppl 16):S165-9.
15. Türk C, Knoll T, Petřík A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. *Guidelines on Urolithiasis* – EAU,2015. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf.
16. Голованов СА, Сивков АВ, Дрожжева ВВ, Анохин НВ. Метаболические факторы риска и формирование мочевого камня. Исследование I: влияние кальциурии и урикурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):52 – 57.
17. Голованов СА, Сивков АВ, Дрожжева ВВ, Анохин НВ. Метаболические факторы риска и формирование мочевого камня. Исследование II: влияние фосфатурии и магнийурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):42 – 48.
18. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D et al. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 (Suppl 4):iv146-51. doi: 10.1093/ndt/gft076.
19. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
20. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34(3):193-9. doi: 10.1007/s00240-006-0042-8.
21. Manissorn J, Fong-Ngern K, Peerapen P, Thongboonkerd V. Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells. *Sci Rep* 2017;7(1):1798. doi: 10.1038/s41598-017-01953-4.
22. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int* 2004;66(2):777-85.
23. Coe FL, Evan AP, Worcester EM, Lingeman JE. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res* 2010;38(3):147-60. doi: 10.1007/s00240-010-0271-8.
24. Hesse A, Schneider HJ, Berg W, Hienzsch E. Uric acid dihydrate as urinary calculus component. *Invest Urol* 1975;12(5):405-9.
25. Atsmon A, deVries A, Frank M. *Uric Acid Lithiasis*. Amsterdam: Elsevier; 1963. pp 423-427.
26. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol* 2014;27(3):241-5. doi: 10.1007/s40620-013-0034-z.
27. Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology and management of uric acid urolithiasis: a narrative review. *J Adv Res* 2017;8(5):513-527. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.005.
28. Daudon M, Frochet V. Crystalluria. *ClinChem Lab Med* 2015;53 (Suppl 2):s1479-87. doi: 10.1515/cclm-2015-0860.
29. Finlayson B, Smith A. Stability of first dissociable proton of uric acid. *J Chem Eng Data* 1974;19:94-97.
30. Grases F, Villacampa AI, Costa-Bauza A, Sohnel O. Uric acid calculi: types, etiology and mechanisms of formation. *Clin Chim Acta* 2000;302(1-2):89-104.
31. Grases F, Sanchis P, Isern B, Perello J, Costa-Bauza A. Uric acid as inducer of calcium oxalate crystal development. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(1):26-31. doi: 10.1080/00365590600831571/
32. Grases F, Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta* 2002;322(1-2):29-36.
33. Grases F, Sanchis P, Perello J, Costa-Bauza A. Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. *Int J Urol* 2006;13(3):252-6.
34. Elliot JS, Sharp RF, Lewis L. The solubility of struvite in urine. *J Urol* 1959;81(3):366-8.
35. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999;17:308-315.
36. Siener R, Struwe F, Hesse A. Effect of L-Methionine on the Risk of Phosphate Stone Formation. *Urology*. 2016;98:39-43. doi: 10.1016/j.urol.2016.08.007.
37. Jacobs D, Heimbach D, Hesse A. Chemolysis of struvite stones by acidification of artificial urine. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:345-349.
38. Hesse A, Tiselius HG, Siener R, Hoppe B. *Urinary Stones: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence*. 3rd ed. Basel: Karger; 2009.
39. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)*. 1996;30(3):112-7.

REFERENCES (16, 17)

- | | |
|--|--|
| <p>16. Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzheva VV, Anohin NV. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie I: vliyanie kaltsiyurii i urikurii. [Metabolic risk factors and urinary stone formation. The first study: role of calciuria and uricuria]. <i>Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya</i> 2017;(1):52 – 57. (In Russian)</p> | <p>17. Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzheva VV, Anohin NV. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie II: vliyanie fosfaturii i magniyurii. [Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study II: effects of phosphaturia and magnesium]. <i>Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya</i> 2017;(2):42 – 48. (In Russian)</p> |
|--|--|



Секреты природы и научные знания

позволяют нам добиваться
поистине выдающихся результатов,
помогая каждому человеку
получить его собственный

ИСТОЧНИК ИСЦЕЛЕНИЯ

SH PHARMA
source of healing

shpharma.ru