

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VI: Литогенная активность кальциурии у мужчин и женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Голованов, М.Ю. Просянников, А.В. Сивков, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко, В.В. Дрожжева

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, ул. 3-я Парковая, Москва, 105425, Россия

Контакт: Голованов Сергей Алексеевич, sergeyGol124@mail.ru

Аннотация:

Введение. Гиперкальциурия является одним из главных факторов образования наиболее распространенных кальцийсодержащих камней. Мочекаменная болезнь (МКБ) чаще встречается у мужчин, чем у женщин, что указывает на существование гендерных факторов литогенеза. В настоящей работе исследовали влияние различной степени кальциурии у мужчин и женщин с МКБ на метаболические показатели и частоту выявления мочевых камней различного химического состава.

Материалы и методы. Обследовали 982 пациента с мочекаменной болезнью (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет). Для оценки литогенной активности кальциурии у мужчин и женщин с МКБ значения экскреции кальция (в ммоль/сут) ранжировали по возрастанию величины и разделяли на 10 равных частей (десять 10%-х перцентилей). В каждом из диапазонов определяли процентное распределение типов мочевых камней и биохимические показатели мочи и крови.

Результаты. По мере увеличения степени кальциурии от минимальных до максимальных значений доля оксалатных камней у мужчин увеличивалась в 1,4-2 раза, по сравнению с женщинами (χ^2 тест для тренда $p < 0,02$), а у женщин наблюдалось увеличение доли карбонатапатитных камней по сравнению с мужчинами в 2-2,9 раза ($p < 0,025$, χ^2 тест). Возрастающая кальциурия сопровождалась повышением экскреции, мочевой кислоты, фосфатов и магния, что более выражено было у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0001$) и положительно коррелировало у пациентов обоих полов с ростом частоты выявления оксалатных камней ($p < 0,05$). Частота выявления карбонатапатитных камней у мужчин имела прямую зависимость от экскреции кальция ($r = 0,6783$, $p = 0,0314$). У женщин такая зависимость отсутствовала, несмотря на высокую долю у них этих камней в отличие от мужчин. Оксалатные камни чаще встречались у мужчин во всех возрастных группах (20-70 лет). У женщин наибольшее преобладание камней из карбонатапатита наблюдалось в период от 20 до 40 лет.

Заключение. Гендерные особенности литогенеза отчетливо выявляются при кальциурии, нарастающей от минимальных до максимальных значений. У мужчин при этом возрастает частота формирования оксалатных камней. У женщин отмечается высокий процент карбонатапатитных камней, который, однако, не зависел от степени выраженности кальциурии. Таким образом, существуют определенные половые различия в литогенезе кальциевых камней и динамике метаболических показателей экскреции, зависящие от степени выраженности кальциурии, которые могут быть использованы в оценке риска камнеобразования и персонализированного подхода к метафилактике мочекаменной болезни.

Ключевые слова: гиперкальциурия; мочекаменная болезнь; метаболические типы мочекаменной болезни; риск формирования мочевых камней у мужчин и женщин.

Для цитирования: Голованов С.А., Просянников М.Ю., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VI: Литогенная активность кальциурии у мужчин и женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):80-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>

Metabolic risk factors and urinary stones formation. VI: Calciuria lithogenic features in men and women

CLINICAL STUDY

S.A. Golovanov, M.Yu. Prosyannikov, A.V. Sivkov, N.V. Anokhin, D.A. Voytko, V.V. Drozhzheva

N. 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; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

Contacts: Sergey A. Golovanov, sergeyGol124@mail.ru

Summary:

Introduction. Hypercalciuria is one of the main factors in the formation of the most common calcium-containing stones. Urolithiasis (UL) is more common in men than in women, which indicates the existence of gender lithogenic factors. In this work, the effect of varying degrees of calciuria in stone formers (men and women) on metabolic parameters and the frequency of detection of urinary stones of various chemical composition was investigated.

Materials and methods. A total of 982 patients with UL (439 men and 543 women aged 18 to 79 years) were examined. To estimate lithogenic activity of calciuria in patients, the values of calcium excretion (mmol/day) were ranked in ascending order and divided into 10 equal parts (ten 10%-x percentileseñ). In each of the calciuria ranges кальциурии, the percentage distribution of urinary stones types and biochemical blood and urine parameters were determined.

Results. As the degree of calciuria increased from minimum to maximum values, the proportion of oxalate stones in men increased by 1.4-2 times, compared with women (χ^2 test for trend $p < 0.02$), and in women there was an increase in the proportion of carbonatapatite stones compared with men by 2-2.9 times ($p < 0.025$, χ^2 test).

Increasing calciuria was accompanied by an increase in excretion, uric acid, phosphates and magnesium, which was more pronounced in men than in women ($p < 0.0001$) and positively correlated in patients of both sexes with an increase in the frequency of detection of oxalate stones ($p < 0.05$). The frequency of detection of carbonatapatite stones in men was directly dependent on calcium excretion ($r = 0.6783$, $p = 0.0314$). There was no such dependence in women, despite their high proportion of these stones, unlike men. Oxalate stones are more common in men in all age groups (20-70 years). In women, the greatest predominance of carbonatapatite stones is observed in the period from 20 to 40 years.

Conclusion. Gender features of lithogenesis are clearly revealed at calciuria, which increases from minimum to maximum values. At the same time, the frequency of oxalate stones formation increases in men. Women have a high percentage of carbonatapatite stones, which, however, did not depend on the severity of calciuria. Thus, there are certain sex differences in lithogenesis of calcium stones and in dynamics of metabolic parameters of excretion, depending on the severity of calciuria, which can be used to assess the risk of stone formation and to implement a personalized approach to metaphylaxis of urolithiasis.

Key words: hypercalciuria; urolithiasis; metabolic types of urolithiasis; risk of urinary stones formation in men and women.

For citation: Golovanov S.A., Prosyannikov M.Yu., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. VI: Calciuria lithogenic features in men and women. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(4):80-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-4-80-89>

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет отмечают важную роль в развитии мочекаменной болезни (МКБ) таких факторов, как характер питания, образ жизни, социально-экономический статус, возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, избыточный вес, ожирение и сахарный диабет [1-4].

На протяжении последних десятилетий большая распространенность МКБ наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами и соотношение мужчины/женщины (гендерный коэффициент) в различных странах мира составляет примерно 1,5-2,5, что предполагает существование гендерных факторов, влияющих на литогенез [1, 4-6]. Однако, согласно результатам исследований NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) за последние десятилетия (1976-2012 гг.) наблюдается постепенное снижение гендерного коэффициента с 1,75 до 1,27 вследствие более быстрого прогрессирования МКБ у женщин по сравнению с мужчинами [7].

Одним из главных факторов образования кальций-содержащих камней в почках является гиперкальциурия [8]. Камни в почках из оксалата кальция или кальциевые камни смешанного состава, включающие оксалат кальция и фосфат кальция, составляют более 80% от общего количества камней среди населения индустриально развитых стран [9-12]. Основой для формирования кальций-содержащих камней в почках являются бляшки Рэндалла в виде отложений фосфата кальция в интерстициальной ткани почек. Образование таких отложений связано с гиперкальциурией и часто представляет собой первый этап камнеобразования [13-17].

В предыдущем нашем исследовании при анализе влияния избыточного веса и ожирения на метаболические факторы литогенеза пациентов с МКБ было отмечено, что гендерные особенности метаболизма некоторых литогенных веществ наблюдаются уже у пациентов, имеющих нормальный вес. В частности, это относится к кальциурии, как к одному из главных камнеобразующих факторов. Среди пациентов мужчин нормального веса экскреция кальция почти на треть превышала этот показатель у женщин [18].

Учитывая важную роль кальциурии в литогенезе, целью настоящего исследования являлось изучение зависимости литогенной активности кальциурии от половой принадлежности и возраста пациентов с МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили результаты биохимического исследования сыворотки крови, суточной мочи и анализа минерального состава мочевых конкрементов 982 пациентов с мочекаменной болезнью (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет), проходивших обследование и лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии Минздрава России и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москва. Биохимические исследования выполнялись на автоанализаторе ADVIA 1200 (Bayer-Siemens) с использованием оригинальных диагностических наборов. Минеральный состав мочевых конкрементов или их фрагментов определяли методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. Отнесение камней к той или иной группе по химическому составу (оксалатные, мочекислые, карбонатапатитные, струвитные, из аммония урата) проводилось по главному преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы). К смешанным камням относили 2-х и 3-х компонентные камни, в которых доля любого минерального компонента не превышала 50% состава. Для оценки литогенной активности кальциурии у мужчин и женщин с МКБ значения экскреции кальция (в мМоль/сут) ранжировали по возрастанию величины. В дальнейшем весь вариационный ряд разделяли на 10% перцентили (процентили), с разделением ранжированного вариационного ряда данных на 10 частей (децилей), что позволяло получить 10 диапазонов с возрастающими значениями кальциурии. В каждом из диапазонов определяли процентное распределение типов мочевых камней и биохимические показатели мочи и крови. Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica v12 и MedCalc v13. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой выборке данных, состоящих из 982 наблюдений, мужчин с МКБ насчитывалось 439 пациентов (44,7% от общего числа больных), а женщин с МКБ – 543 (55,3% от общего числа больных).

Отмечено, что по мере развития кальциурии от первого 10% перцентиля (0,4-1,5 мМ/сут) до десятого 10%-го перцентиля (8,93-16,74 мМ/сут) доля пациентов мужчин, страдающих МКБ, по сравнению с пациентами женщинами прогрессивно возрастала в 1,86 раза (рис. 1, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда $p < 0,0001$). Однако статистически достоверных различий между уровнями кальциурии в каждом из десяти 10%-х процентильных интервалов между мужчинами и женщинами обнаружено не было.

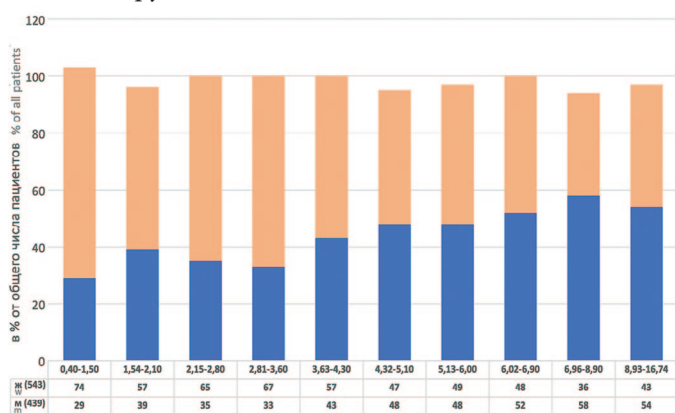


Рис. 1. Процентное соотношение мужчин (м) и женщин (ж) при нарастании кальциурии (мМ/сут)
Fig. 1. Increasing of calcium excretion (mM/day) and men(m) to women(w) stone formers ratio (in %)

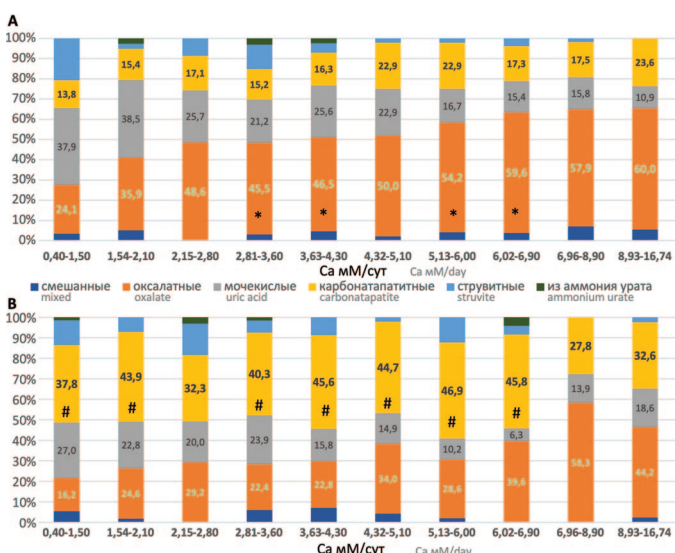


Рис. 2. Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни (в % от общего количества камней) у мужчин (А) и женщин (В) при развитии кальциурии. Показатели достоверности различия в распределении типов мочевых камней между мужчинами (А) и женщинами (В):
* $p < 0,05$, (χ^2 тест) при сравнении распределения оксалатных камней;
$p < 0,025$, (χ^2 тест) при сравнении распределения камней из карбонатапатита
Fig. 2. Increasing of calcium excretion (mM/d) and urinary stones composition (% of total stones) in men(A) and women(B). Comparison of men(A) vs women(B)
* $p < 0,05$, (χ^2 test); comparison of carbonatapatite stones: men(A) vs women(B)
$p < 0,025$, (χ^2 test)

Доля камней из оксалата кальция среди мужчин-пациентов увеличивалась более значительно по мере роста кальциурии, и была в 1,4-2 раза выше, чем у женщин (рис. 2, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда $p < 0,02$). Это свидетельствует о различном влиянии нарастающей кальциурии на активность оксалатного литогенеза у мужчин и у женщин.

В противоположность особенностям оксалатного литогенеза, нарастание кальциурии у женщин в отличие от мужчин сопровождалось повышением доли карбонатапатитных камней даже при низких значениях кальциурии (1-й 10%-й перцентиль распределения кальциурии, 0,40-1,50 мМоль/сут) и сохранялось вплоть до кальциурии высоких значений – 6,0-6,9 мМоль/л (рис 2, χ^2 тест для тренда $p < 0,002$). Причем, процент карбонатапатитных камней у женщин был весьма высоким и в 2-2,9 раза превышал долю этих камней у мужчин (рис 2, $p < 0,025$, χ^2 тест). Это свидетельствует о различной активности литогенеза фосфатных камней у мужчин и женщин при МКБ при нарастании кальциурии.

В целом, у всех пациентов с МКБ наблюдалась различная направленность и активность процессов оксалатного и фосфатного литогенеза, что проявлялось у мужчин высокой частотой выявления оксалатных камней (50,1%), а у женщин – камней из карбонатапатита (40,0%) (рис. 3, $p < 0,001$).

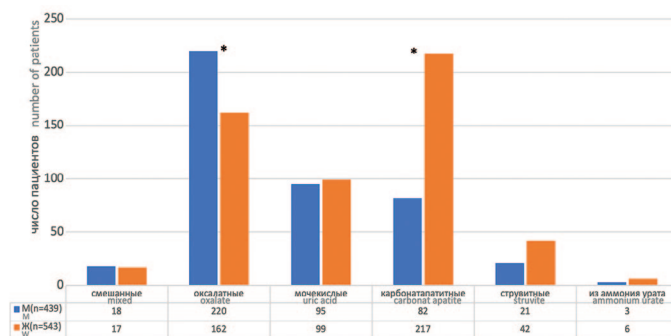


Рис. 3. Соотношение типов камней у мужчин (М) и женщин (Ж) при мочекаменной болезни.

* $p < 0,0001$ - показатель достоверности различия в распределении оксалатных и карбонатапатитных мочевых камней между мужчинами и женщинами
Fig. 3. Stone types proportion in men (M) and women (W) with urolithiasis. Comparison of oxalate stones and carbonatapatite stones: men vs women
* $p < 0,0001$

Было показано, что у всех пациентов (и у мужчин и у женщин) с МКБ доля мочекислых камней уменьшалась при нарастании кальциурии. Однако в отличие от женщин, у мужчин это снижение было менее выражено и процент уратных камней у них все же оставался в 1,14-2,5 раза выше доли мочекислых камней у женщин вплоть до высоких значений кальциурии – 6,96-8,9 мМ/сут (рис. 2, χ^2 тест для тренда $p = 0,021$).

Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни у мужчин и женщин в условиях нарастающей кальциурии зависело от изменения уровней некоторых метаболических показателей крови и мочи.

Отмечено, что возрастающая кальциурия сопровождалась прогрессирующей экскрецией мочевой кис-

лоты, более выраженной у мужчин (здесь и далее используется $[M \pm m]$) (с $3,07 \pm 0,35$ мМ/сут до $5,14 \pm 0,20$ мМ/сут, $p < 0,0001$), чем у женщин (с $2,21 \pm 0,10$ мМ/сут до $3,89 \pm 0,17$ мМ/сут, рис. 4В, $p < 0,0001$). Такая же зависимость наблюдалась в отношении экскреции фосфатов. У мужчин она была более активна, увеличиваясь с $23,7 \pm 2,4$ мМ/сут до $42,5 \pm 1,4$ мМ/сут, $p < 0,0001$ по сравнению с женщинами, у которых эти показатели изменялись с $16,4 \pm 0,8$ мМ/сут до $34,3 \pm 1,7$ мМ/сут, рис. 4D, $p < 0,0001$). Экскреция магния также прогрессивно увеличивалась по мере нарастания степени кальциурии: у мужчин с $2,58 \pm 0,02$ мМ/сут до $5,84 \pm 0,29$ мМ/сут, $p < 0,0001$, а у женщин с $2,07 \pm 0,02$ мМ/сут до $5,07 \pm 0,8$ мМ/сут, $p < 0,0001$ (рис. 4Е).

Уровни в крови мочевой кислоты и фосфатов снижались соответственно усилению экскреции этих веществ. Содержание мочевой кислоты крови имело тенденцию к снижению как у мужчин ($p = 0,099$), так и у женщин ($p = 0,085$, рис. 4А), а снижение уровня фосфатов крови было статистически значимым у мужчин ($p = 0,008$) и женщин ($p = 0,011$, рис. 4С). Уровень магния крови, в отличие от его экскреции не имел статистически значимых различий при нарастании кальциурии как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, отмечалось снижение значений рН утренней мочи у женщин при нарастании кальциурии с $6,11 \pm 0,14$ мМ/сут до $5,55 \pm 0,25$ мМ/сут ($p = 0,038$) и тенденция к

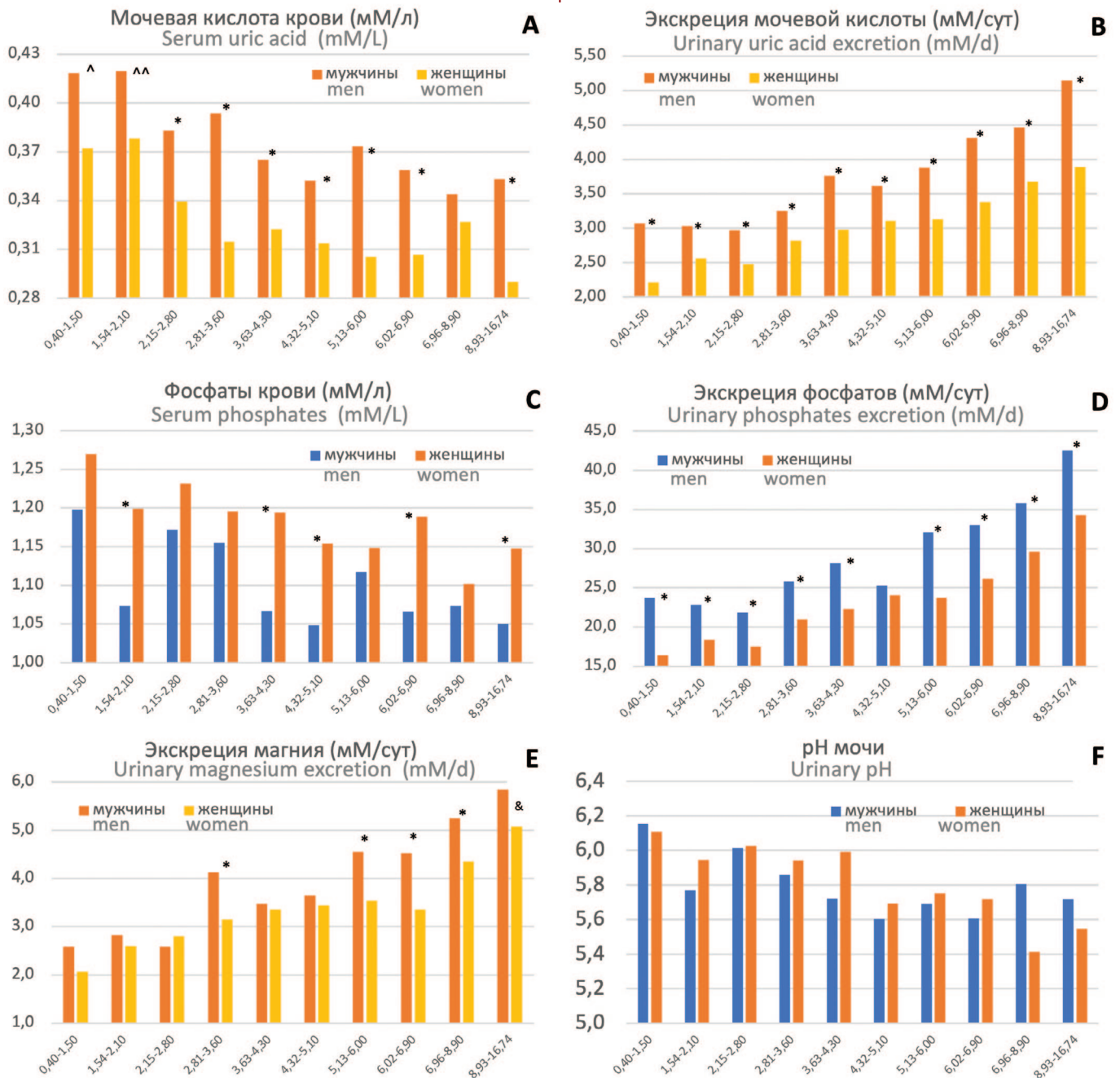


Рис. 4. Биохимические показатели мочи и крови при кальциурии различной степени у мужчин и женщин. На оси абсцисс указаны значения экскреции кальция (в мМ/сут) в 10%-х перцентилях его распределения; ^ - $p = 0,064$; ^^ - $p = 0,062$; & - $p = 0,098$; * - $p < 0,05$ при сравнении различий показателей между мужчинами и женщинами.

Fig. 4. Biochemical parameters of urine and blood in men and women with calciuria of varying degrees. X axis: urinary calcium excretion (mM/day) in 10% percentiles of calcium excretion distribution. Comparison men vs women ^ - $p = 0,064$; ^^ - $p = 0,062$; & - $p = 0,098$; * - $p < 0,05$

снижению этого показателя у мужчин с $6,16 \pm 0,32$ мМ/сут до $5,72 \pm 0,06$ мМ/сут ($p=0,085$, рис. 4F)

Для оценки литогенного влияния степени кальциурии проводили корреляцию между средними значениями кальциурии, зависящими от нее другими показателями экскреции и частотой выявления типов мочевого камней в каждом из 10 диапазонов экскреции кальция. Результаты представлены в таблице 1.

Обнаружено, что экскреция кальция имела обратную корреляцию с частотой выявления мочекислых камней у мужчин ($r=-0,8806$, $p=0,00077$) и женщин ($r=-0,5672$, $p=0,0873$) (рис. 2А, В, табл. 1). Этот факт интересен тем, что нарастающая кальциурия сопровождалась прогрессивно возрастающей экскрецией мочевой кислоты у всех пациентов с МКБ, как у мужчин, так и женщин (рис. 4В). Таким образом, усиление экскреции мочевой кислоты при нарастании кальциурии не вызвало активацию мочекислового литогенеза ни у мужчин, ни у женщин.

Отмечено, что увеличение экскреции кальция способствовало росту частоты формирования оксалатных камней у мужчин ($r=0,8413$, $p=0,0023$) и женщин ($r=0,8268$, $p=0,0032$) (рис. 2А, В, табл. 1). Возрастающая кальциурия сопровождалась и другими метаболическими нарушениями: повышенной экскрецией мочевой кислоты, фосфатов и магния у мужчин и женщин, что положительно коррелировало у пациентов с МКБ с ростом частоты выявления оксалатных камней. Однако

показатели рН утренней мочи у пациентов обоих полов имели обратную корреляцию с частотой выявления оксалатных камней (рис. 4 В, D, E, F, табл. 1).

Частота выявления карбонатапатитных камней у мужчин также имела прямую зависимость от экскреции кальция (табл. 1, $r=0,6783$, $p=0,03138$). Интересно отметить, что доля карбонатапатитных камней у женщин в 2-3 раза превышающая долю этих камней у мужчин (рис. 2), не зависела от интенсивности экскреции кальция ($r=-0,3120$, $p=0,3801$), мочевой кислоты ($r=-0,2275$, $p=0,5273$), фосфатов ($r=-0,2962$, $p=0,4060$), магния ($r=-0,3680$, $p=0,2954$), а также значений рН утренней мочи ($r=0,3310$, $p=0,3502$) и ИМТ ($r=0,4716$, $p=0,1688$, табл. 1).

Частота встречаемости струвитных камней у мужчин зависела от увеличения рН утренней мочи ($r=0,8404$, $p=0,0023$), и имела обратную зависимость от экскреции кальция ($r=-0,6647$, $p=0,036$). Такая же обратная зависимость литогенеза струвитных камней наблюдалась у женщин от экскреции кальция ($r=-0,6581$, $p=0,0386$), а также мочевой кислоты ($r=-0,7484$, $p=0,0128$), фосфатов ($r=-0,07401$, $p=0,0144$) и магния ($r=-0,6569$, $p=0,039$), хотя в отношении показателя рН утренней мочи отмечалась прямая зависимость ($r=0,7865$, $p=0,007$, табл. 1).

Для определения уровня кальциурии, при котором статистически достоверно повышается риск оксалатного литогенеза, в исследуемых диапазонах кальциурии рассчитывали показатель относительного

Таблица 1. Коэффициенты корреляции при кальциурии между показателями экскреции и частотой выявления (процентным распределением) типов мочевого камней у мужчин и женщин

Table 1. Correlation coefficients in calciuria between excretion rates and the frequency of detection (percentage distribution) of types of urinary stones in men and women

Показатели экскреции (мМ/сут) Urinary excretion (mM/d)	Мочекислые камни Uric acid stones	Оксалатные камни Oxalate stones	Карбонатапатитные камни Carbonatapatite stones	Струвитные камни Struvite stones
Кальций (муж) / Calcium (men)	-0,8806*	0,8413*	0,6783*	-0,6647*
Кальций (жен) / Calcium (women)	-0,5672 \circ	0,8268*	-0,3120	-0,6581*
Мочевая к-та (муж) / Uric acid (men)	-0,8253*	0,7764*	0,5988 \circ	-0,6144 \circ
Мочевая к-та (жен) / Uric acid (women)	-0,6249 \circ	0,8445*	-0,2275	-0,7484*
Фосфаты (муж) / Phosphates (men)	-0,8162*	0,7331*	0,5675 \circ	-0,5518 \circ
Фосфаты (жен) / Phosphates (women)	-0,5180	0,8189*	-0,2962	-0,7401*
Магний (муж) / Magnesium (men)	-0,8907*	0,8000*	0,5871 \circ	-0,5814 \circ
Магний (жен) / Magnesium (women)	-0,4485	0,7936*	-0,3680	-0,6569*
рН утр мочи (муж) / Urinary pH (men)	0,5629 \circ	-0,6891*	-0,6061 \circ	0,8404*
рН утр мочи (жен) / Urinary pH (women)	0,5812 \circ	-0,9333*	0,3310	0,7865*

* $p < 0,05$; \circ $p > 0,05$ - $p < 0,10$ - показатели достоверности коэффициентов корреляции
* $p < 0,05$; \circ $p > 0,05$ - $p < 0,10$ - statistical significance level of correlation coefficients

риска (ОР) по отношению к минимальному уровню экскреции кальция (первый 10%-ный перцентиль распределения значений кальциурии с экскрецией кальция 0,4 – 1,5 мМ/сут). Результаты представлены в таблице 2.

Результаты позволяют предполагать, что экскреции кальция на уровне 5,1 мМ/сут может рассматриваться в качестве порогового значения кальциурии, превышение которого достоверно увеличивает риск формирования оксалатных камней у мужчин и женщин ($p < 0,05$).

У мужчин тенденция к постепенному повышению частоты формирования оксалатных камней начинает проявляться уже при уровне экскреции кальция от 2,8 мМ/сут и прослеживается до кальциурии высоких значений (табл. 2, рис. 5). Это сопровождалось возрастающей экскрецией мочевой кислоты, зависимой от степени кальциурии (рис. 4В, рис. 5)

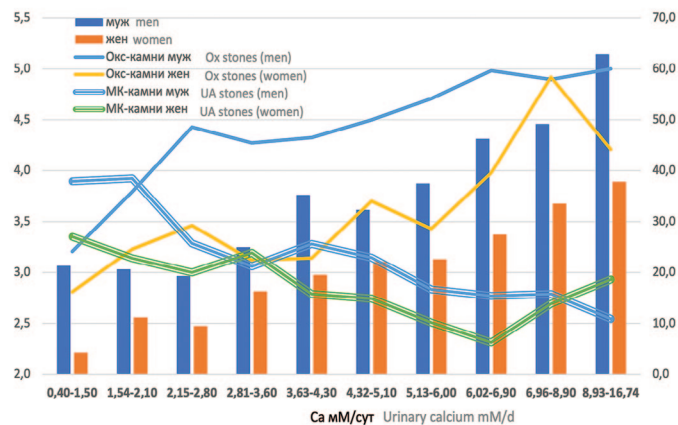


Рис. 5. Влияние нарастающей кальциурии на экскрецию мочевой кислоты (мМ/сут) у мужчин (синие столбцы) и женщин (красные столбцы), частоту встречаемости у мужчин и женщин оксалатных (Окс-камни) и мочекислых камней (МК-камни)

Fig. 5. Effect of increasing calciuria on uric acid excretion (mM/day) in men (blue columns) and women (red columns), and influence of increasing calciuria on the occurrence frequency oxalate stones and uric acid stones in men and women

Действительно, экскреция кальция тесно коррелирует с экскрецией мочевой кислоты как у мужчин

($r = 0,500, p < 0,0001$), так и у женщин ($r = 0,431, p < 0,0001$). Однако повышения частоты выявления мочекаислых камней при этом не наблюдалось ни у мужчин, ни у женщин. Отсюда можно заключить, что литогенез оксалатных и мочекаислых камней при возрастающей кальциурии имеет разную направленность как у мужчин (рис. 5, χ^2 тест для тренда $p < 0,0001$), так и для женщин (рис. 5, χ^2 тест для тренда $p < 0,0001$).

Между больными МКБ мужчинами и женщинами не было обнаружено достоверных различий по уровню экскреции кальция ни в одном из исследованных диапазонов кальциурии. Однако наблюдались различия в экскреции кальция между мужчинами и женщинами в некоторых возрастных группах (рис. 6В).

Распределение пациентов мужчин и женщин в возрастных группах имело различия: нарастание числа мужчин в группах 40-49 лет и 50-59 лет с последующим снижением. У женщин наблюдалось увеличение числа пациентов почти во всех возрастных группах, вплоть до группы 60-69 лет (рис.6А, Хи-квадрат для тренда $p = 0,0109$) С наибольшим числом пациентов в группах 50-59(л) и 60-69 (л).

Прямого соответствия между распределением числа пациентов мужчин и женщин в возрастных группах и экскрецией в этих группах кальция отмечено не было (рис. 6А,В).

Более высокая кальциурия у мужчин по сравнению с женщинами наблюдается в группах 630-39 лет (в 1,33 раза), 50-59 лет (в 1,20 раза, $p = 0,053$) и 60-69 лет (в 1,33 раза, рис. 6В, $p < 0,05$).

Это соответствует более высокой частоте встречаемости оксалатных камней у мужчин, значительно превышающей этот показатель у женщин во всех возрастных группах в 2,5 -1,8 раз (рис. 6С, $p < 0,05$).

Как было отмечено, камни из карбонатапатита у женщин выявляются более чем вдвое чаще, чем у мужчин (рис. 3). Такое же различие наблюдается во всех исследованных возрастных группах (рис. 6D) с постоянным возрастанием доли камней из карбонатапатита

Таблица 2. Показатели относительного риска формирования оксалатных камней у мужчин (ОР муж) и женщин (ОР жен) при нарастании кальциурии

Table 2. Indicators of the relative risk of oxalate stones formation in men (RR men) and women (RR women) with increasing degree of calciuria

	Экскреция кальция (мМ/сут) Urinary calcium excretion (mM/d)									
	1,54-2,10	2,15-2,80	2,81-3,60	3,63-4,30	4,32-5,10	5,13-6,00	6,02-6,90	6,96-8,90	8,93-16,74	
ОР (муж) RR men	1,49	2,01	1,88	1,93	2,07	2,24	2,47	2,4	2,49	
p	0,3121	0,0604	0,0962	0,0744	0,0428	0,0228	0,0095	0,012	0,009	
ОР (жен) RR women	1,51	1,803	1,3806	1,4064	2,099	1,7619	2,441	3,5972	2,7248	
p	0,2378	0,0717	0,355	0,3427	0,0260	0,1032	0,0051	<0,0001	0,0015	

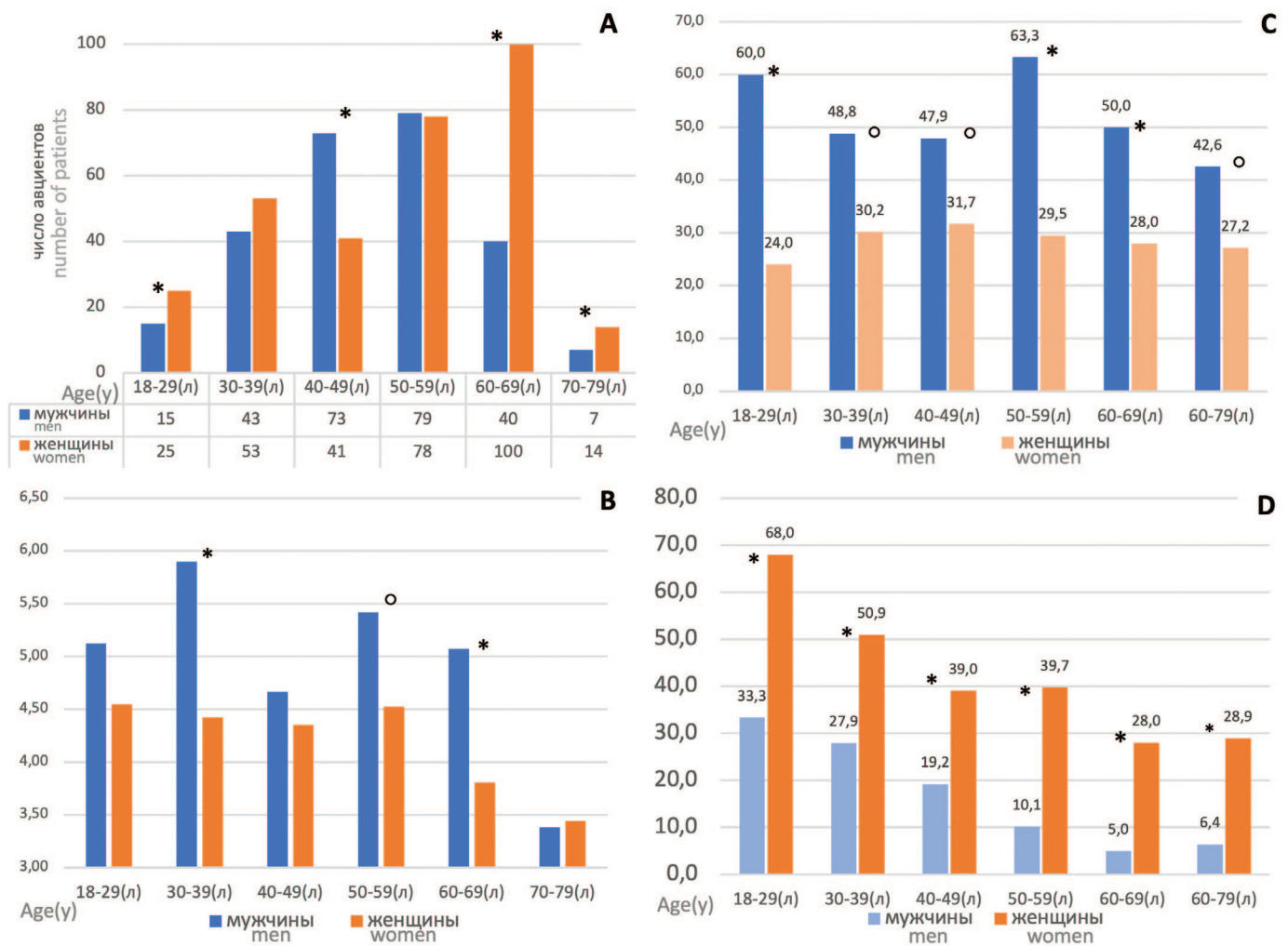


Рис. 6. Распределение в возрастных группах мужчин и женщин с МКБ [A], показателей экскреции кальция (мМ/сут) [B], пациентов с оксалатными [C, %] и карбонататапатитными камнями [D, %].

* $p < 0,05$, $\circ p < 0,10$ при сравнении различных показателей между мужчинами и женщинами. Группа 60-79(л) на [C] и [D] представлена дополнительно из-за малочисленности группы 70-79(л)

Fig. 6. Distribution in age groups of stone former men and women [A], calcium excretion values (mM/day) [B], oxalate stone formers [C, %] and carbonatapatite stone formers [D, %]. Comparison men vs women:

* $p < 0,05$, $\circ p < 0,10$. The group 60-79(y) on [C] and [D] is additionally represented due to the smallness of the group 70-79(y)

у женщин в 2,0-4,5 раза по мере увеличения возраста по сравнению с мужчинами (рис. 6D, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано в настоящем исследовании, при нарастании кальциурии у мужчин наблюдалось повышение активности формирования оксалатных и карбонататапатитных камней. При этом, увеличение экскреции кальция сопровождалась повышением экскреции мочевой кислоты, фосфатов, магния (рис. 4 В,D,E,F, табл. 1) и тенденцией к снижению рН утренней мочи ($r = -0,5545$, $p = 0,0962$). Сходная зависимость наблюдалась и у женщин с МКБ. Однако возрастающая кальциурия проявлялась у них только повышенным формированием оксалатных камней, наряду с усилением экскреции мочевой кислоты, фосфатов, магния и снижением рН утренней мочи ($r = -0,8933$, $p = 0,0005$). Можно полагать, что нарас-

тающую кальциурию едва ли можно считать единственным, хотя и важным метаболическим фактором литогенеза оксалатных камней. По-видимому, повышенную экскрецию кальция и связанную с ней увеличенную экскрецию других метаболических факторов, участвующих в литогенезе (мочевой кислоты, фосфатов, магния), а также снижение значений рН утренней мочи до 5,6-5,7, можно рассматривать в качестве комплексного метаболического фактора ответственного за активность оксалатного литогенеза у всех пациентов МКБ, как мужчин, так и женщин.

Кроме того, обнаружено, что по мере роста кальциурии доля камней из оксалата кальция среди мужчин-пациентов увеличивалась более значительно, чем у женщин (рис. 2, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда $p < 0,02$). Таким образом, половая принадлежность является важным фактором, определяющим активность оксалатного литогенеза у пациентов с МКБ.

В то же время, доля карбонатапатитных камней у женщин была в 2-3 раза выше доли этих камней у мужчин, но в отличие от мужчин не зависела от интенсивности экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов, магния, а также значений pH утренней мочи. Таким образом, вопрос о том, какие метаболические факторы риска способны влиять на литогенез фосфатных камней из карбонатапатита у женщин пока остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Как было установлено J.C. Lieske и соавт. при обследовании 43 545 пациентов с МКБ для женщин характерен высокий процент камней из карбонатапатита, более чем вдвое превышающий этот показатель у мужчин, а также почти на треть более низкий процент оксалатных камней по сравнению с мужчинами [19]. Сходные данные были получены и в настоящем исследовании (рис. 3). Хотя известно, что процентное распределение типов мочевых камней среди мужчин и женщин в значительной степени зависит от географического региона, характера питания, стиля жизни и этнической принадлежности [20]. Согласно результатам больших эпидемиологических исследований, высокий процент фосфатных камней у женщин, по-видимому, связан у них с более высокими значениями pH суточной мочи [21-23]. Однако наши исследования pH утренней мочи не выявили тенденции к росту значений pH мочи у женщин. Возможно, это связано с различием в биоматериале, поскольку в одном случае исследовались образцы мочи, собранной в течение 24 часов, в другом – свежая утренняя моча, не подверженная многочасовому воздействию бактериальной флоры. По-видимому, факторы, влияющие на процессы фосфатного литогенеза у женщин, требуют дальнейшего изучения.

В настоящем исследовании отмечено, что при повышении экскреции кальция у всех пациентов наблюдается нарастающая экскрецией мочевой кислоты, которая, однако, не приводила к росту частоты выявления мочекислых камней у мужчин и женщин. Можно полагать, что повышенная экскреция мочевой кислоты сама по себе зачастую не является единственным фактором, влияющим на формирование мочекислых камней у мужчин и женщин, но может проявлять свои литогенные свойства в сочетании с другими факторами мочи, например, в условиях ацидификации мочи [24, 25].

J.C. Lieske и соавт. анализировали распределение (активность образования) мочевых камней по полу и возрасту среди пациентов с МКБ. Оксалатные камни имели наибольшую распространенность в возрастных группах 20-70 лет со значительным преобладанием у мужчин по сравнению с женщинами [19]. Сходные данные были получены нами. Наибольшее распространение фосфатных камней из апатита, согласно работе тех же авторов, было более характерно для женщин, чем для мужчин, с максимумом у женщин 20-40 лет и

постепенным снижением с возрастом. Такой же максимум процентного распределения камней из карбонатапатита у женщин возраста 20-40 лет был выявлен и в настоящей работе (рис. 5D).

В исследовании T. Knoll и соавт., включавшим более 200 000 мочевых камней, анализировали активность образования кальций-содержащих камней в зависимости от пола и возраста, составлявших у мужчин 84% и у женщин 81% от всех типов камней. Максимальная активность литогенеза этих камней выявлялась приблизительно в одних и тех же в возрастных группах 30-70 лет для мужчин и женщин. Однако анализ распределения по полу и возрасту отдельно оксалатных и карбонатапатитных камней, авторами работы не проводился [26]. Хотя известно, что у женщин частота встречаемости карбонатапатита почти вдвое выше чем у мужчин, в то время как у мужчин в отличие от женщин преобладающим типом камней является оксалат кальция [9, 20].

Заметное преобладание оксалатных камней у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах от 20 до 70 лет отмечали T.M. Chien и соавт. [20]. При этом с увеличением возраста у женщин возрастала доля камней из апатита, гораздо значительнее, чем у мужчин, что также наблюдалось и в настоящем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гендерные особенности литогенеза отчетливо выявляются при кальциурии, нарастающей от минимальных до максимальных значений. У мужчин частота формирования оксалатных камней была выше, чем у женщин и возрастала по мере развития кальциурии в 1,4-2 раза. У женщин при нарастании кальциурии от низких до высоких значений процент карбонатапатитных камней был весьма высоким, в 2-2,9 раза превышал долю этих камней у мужчин и не зависел от степени выраженности кальциурии. Очевидно, у женщин литогенез камней из карбонатапатита имеет другие механизмы, которые требуют дальнейших исследований. Повышенная экскреция кальция сопровождалась увеличенной экскрецией мочевой кислоты, фосфатов, магния, а также снижением значений pH утренней мочи, что можно рассматривать в качестве комплексного метаболического фактора оксалатного литогенеза, действующего в большей степени на мужчин, чем на женщин.

Экскреция кальция выше 5,1 мМ/сут может рассматриваться как пороговый уровень, выше которого наблюдается активация оксалатного литогенеза, поскольку при этом достоверно увеличивается риск формирования оксалатных камней у женщин и особенно у мужчин. Такие пациенты представляют группу высокого риска, которым должно быть рекомендовано про-

ведение метафилактики или противорецидивного лечения.

Особенности литогенеза между мужчинами и женщинами проявляются и в возрастных группах. Оксалатные камни распространены во всех возрастных группах с 20 до 70 лет, преобладая у мужчин, тогда как у женщин наибольшее преобладание камней из карбонатапатита наблюдается в период от 20 до 40 лет. Наиболее высокая кальциурия у мужчин по сравнению с женщинами наблюдалась в группах 30-39 лет, 50-59 лет и 60-69 лет и соответствовала более высокой частоте встречаемости оксалатных камней у мужчин,

чем у женщин. Во всех возрастных группах доля камней из карбонатапатита у женщин по сравнению с мужчинами возрастала в 2,0-4,5 раза по мере увеличения возраста.

Таким образом, существуют определенные гендерные различия в литогенезе кальциевых камней и динамике метаболических показателей экскреции, зависящие от степени выраженности кальциурии, которые могут быть использованы для оценки риска камнеобразования и персонализированного (персонализированного) подхода к метафилактике мочекаменной болезни. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis* 2021;49(1):27-39. <http://doi.org/10.1007/s00240-020-01210-w>.
2. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293(4):455-62. <http://doi.org/10.1001/jama.293.4.455>.
3. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68(3):1230-5. <http://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x>
4. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic diseases in America. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5. <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>
5. Walker V, Stansbridge EM, Grifin DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 2013;50 (Pt 2):127-139. <http://doi.org/10.1258/acb.2012.012122>.
6. Zeng Q, He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis* 2013;41 (1):91-93. <http://doi.org/10.1007/s00240-012-0520-0>.
7. Cicerello E, Mangano MS, Cova G, Ciaccia M. Changing in gender prevalence of nephrolithiasis. *Urologia* 2021;88(2):90-93. <http://doi.org/10.1177/0391560320966206>.
8. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346(2):77-84. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa010369>.
9. Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: A multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 2004;32(3):241-7. <http://doi.org/10.1007/s00240-004-0421-y>.
10. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35(2):369-91. <http://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.005>.
11. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Тенденции распространенности метаболических типов мочекаменной болезни в Московском регионе. Сравнительный анализ за период с 2010 по 2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):54-9. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Drozhzheva V.V. Trends in the prevalence of the metabolic types of urolithiasis in Moscow region: comparative analysis for a period of 2010-2013. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2014;(4):54-9. (In Russian)].
12. Singh P, Enders FT, Vaughan LE, Bergstralh EJ, Knodler JJ, Krambeck AE. Stone composition among first-time symptomatic kidney stone formers in the community. *Mayo Clin Proc* 2015;90(10):1356-65. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.016>.
13. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105(6):1009-17. <http://doi.org/10.1097/0000658-193706000-00014>.
14. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111(5):607-16. <http://doi.org/10.1172/JCI17038>.
15. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;64(6):2150-54. <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00316.x>.
16. Letavernier E, Bazin D, Daudon M. Randall's plaque and kidney stones: Recent advances and future challenges. *C R Chim* 2016;19(11-12):1456-60. <http://doi.org/10.1016/j.crci.2014.12.005>.
17. Verrier C, Bazin D, Hugué L, Stéphan O, Gloter A, Verpont MC, et al. Topography, composition and structure of incipient randall plaque at the nanoscale level. *J Urol* 2016;196(5):1566-74. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2016.04.086>.
18. Голованов С.А., Просьянников М.Ю., Каприн А.Д., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование V: Избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):100-10. [Golovanov S.A., Prosyannikov M.YU., Kaprin A.D., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzheva V.V. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):100-10. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-100-110>.
19. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(12):2141-6. <http://doi.org/10.2215/CJN.05660614>.
20. Chien TM, Lu YM, Li CC, Wu WJ, Chang HW, Chou YH. A retrospective study on sex difference in patients with urolithiasis: who is more vulnerable to chronic kidney disease? *Biol Sex Differ* 2021;12(1):40. <http://doi.org/10.1186/s13293-021-00382-3>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

21. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73(4):489-96. <http://doi.org/10.1038/sj.ki.5002708>.
22. Lieske JC, Turner ST, Edeh SN, Ware EB, Kardia SL, Smith JA. Heritability of dietary traits that contribute to nephrolithiasis in a cohort of adult sibships. *J Nephrol* 2016;29(1):45-51. <http://doi.org/10.1007/s40620-015-0204-2>.
23. Taylor EN, Stampfer MJ, Mount DB, Curhan GC. DASH-style diet and 24-hour urine composition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2315-22. <http://doi.org/10.2215/CJN.04420510>.
24. Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012;40(2):171-5. <http://doi.org/10.1007/s00240-011-0403-9>.
25. Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia* 2013;17(2):100-7.
26. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol* 2011;185(4):1304-11. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.073>.

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Просьянников М.Ю. – к.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 622663; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 696724

Вклад авторов:

Голованов С.А. – анализ соответствующих теме научных публикаций, разработка дизайна исследования, обобщение и статистический анализ полученных данных, 30%
 Просьянников М.Ю. – сбор первичного материала, раздел Обсуждение результатов исследования, 20%
 Сивков А.В. – раздел Обсуждение результатов исследования, 15%
 Анохин Н.В. – участие в сборе первичного материала, дизайн графического материала, 13%
 Войтко Д.А. – участие в сборе первичного материала, в статистической обработке данных, 12%
 Дрожжева В.В. – сбор первичного материала, обсуждение результатов исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.01.23

Результаты рецензирования: 22.02.23

Исправления получены: 28.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory diagnostic group of scientific laboratory department, N. 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; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Prosyannikov M.Yu. – PhD, head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. 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; Moscow, Russia; RSCI Author ID 622663; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Anokhin N.V. – PhD, Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

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; RSCI Author ID 696724; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Golovanov S.A. – analysis of relevant scientific publications, development of research design, generalization and statistical analysis of the data obtained, 30%
 Prosyannikov M.Yu. – collection of primary material, section Discussion of research results, 20%
 Sivkov A.V. – section Discussion of the results of the study, 15%
 Anokhin N.V. – participation in the collection of primary material, design of graphic material, 13%
 Voitko D.A. – participation in the collection of primary material, in the statistical processing of data, 12%
 Drozhzheva V.V. – collection of primary material, discussion of the results of the study, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.01.23

Peer review: 22.02.23

Corrections received: 28.02.23

Accepted for publication: 02.03.23