

# Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии

**С.А. Голованов, А.В. Сивков, В.В. Дрожжева, Н.В. Анохин**

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

## Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., зав. научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: sergeyGol124@mail.ru.

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head 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: sergeyGol124@mail.ru

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of the 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: uroinfo@yandex.ru

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Drozhdzheva 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

Анохин Н.В. – младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: anokhinnikolay@yandex.ru

Anokhin N.V. – researcher at the Department of urolithiasis 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: anokhinnikolay@yandex.ru

**М**очевые камни являются результатом влияния обменных нарушений, среди которых главная роль, как полагают, принадлежит определенным метаболическим и физико-химическим факторам, ответственным за камнеобразование, известным как факторы риска мочекаменной болезни (МКБ). Эти факторы проявляют себя в виде нарушенной экскреции с мочой комплекса камнеобразующих веществ и ионов, сдвигов pH мочи и низкого диуреза [1]. Такие физико-химические и метаболические нарушения могут изменять химические свойства мочи, повышать ее способность к камнеобразованию и вызывать формирование мочевых камней определенного химического состава.

Литогенные свойства мочи могут повышаться при гиперэкскреции одних веществ и ионов и снижении экскреции других [2]. Однако вопрос о степени влияния конкретных метаболических факторов риска мочи на частоту образования мочевых камней того или иного метаболического типа изучен недостаточно.

Целью данной работы является изучение степени влияния кальцийурии и урикурии на частоту формирования мочевых камней различных метаболических типов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили результаты анализа минерального состава 437 мочевых конкрементов от 200 мужчин и 237 женщин больных мочекаменной болезнью в возрасте от 16 до 75 лет, проходивших обследование и лечение в клинике НИИ урологии Минздрава России и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москвы.

Минеральный состав мочевых конкрементов или их фрагментов определяли методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США, дистрибьютор в России INTERTECH Corporation, <http://www.intertech-corp.ru/>) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. Отнесение камней смешанного состава к тому или иному типу

мочевых камней (оксалатные, мочекислые, фосфатные (из карбонатапатита или струвита) проводилось по главному преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы). Такой подход к классификации типов мочевых конкрементов является наиболее распространенным [3-5].

Исследование биохимических показателей крови и показателей суточной экскреции мочи проводили на автоанализаторе ADVIA 1200 (Bayer-Siemens) по стандартным методикам с помощью диагностических наборов реагентов фирмы Siemens (Германия).

Для исследования влияния величины изучаемого метаболического фактора на частоту выявления конкрементов определенного минерального состава был использован метод квартильного анализа данных.

При этом виде статистического анализа ранжированный вариационный ряд данных со значениями каждого изучаемого метаболического фактора риска развития МКБ делится на четыре равные части. В данной работе оценивали влияние таких основных метаболи-

ческих показателей, как кальциурии и урикурии. В результате этого в нижний (Q1, первый) квартиль распределения попадают все случаи с самыми низкими значениями каждого изучаемого метаболического показателя, а в верхний (Q4, четвертый) – с самыми высокими значениями этого показателя. Такой подход позволяет распределить всю совокупность больных на две группы по высокой и низкой величине данного показателя (или фактора) для анализа силы влияния этого показателя (или фактора) на свойства изучаемых групп пациентов.

Риск формирования мочевых камней различных типов при высоких и низких значениях показателей экскреции с мочой каждого из исследуемых веществ оценивали по отношению рисков или относительному риску – Relative Risk [RR]. Относительный риск рассчитывается как отношение риска наступления события в группе лиц, подвергшихся воздействию изучаемого фактора риска, к риску возникновения события в группе лиц, в которой этот фактор не действует [6]. Факторы, которые увеличивают риск возникновения события, называют факторами риска. При этом показатель  $RR > 1$ . Факторы, которые уменьшают риск возникновения события, называют протективными факторами. При этом показатель  $RR < 1$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты влияния выраженности кальциурии на частоту вы-

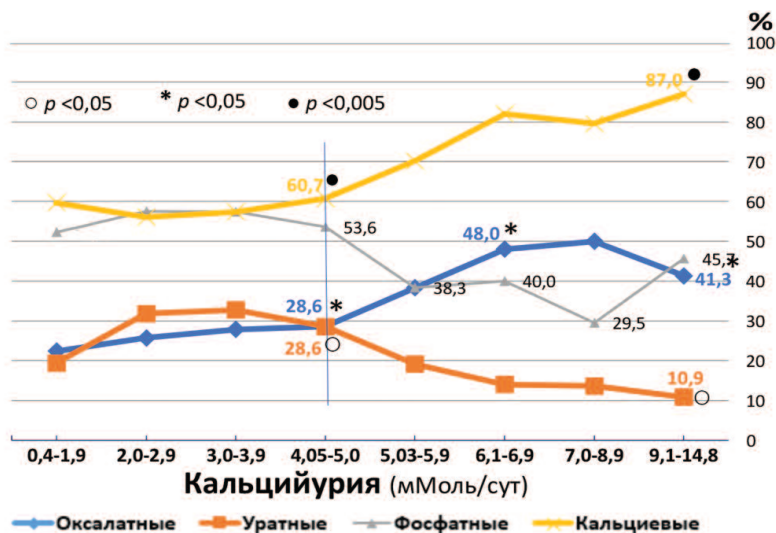


Рис. 1 Частота выявления камней различных типов (в %) при различной степени кальциурии

явления мочевых камней различных метаболических типов представлены в таблице 1.

Известно, что гиперкальциурия является одним из наиболее значимых метаболических факторов риска развития кальциевых мочевых камней [2,7]. Результаты показывают что, гиперкальциурия при уровне экскреции более 6,6 ммоль/сут заметно повышает частоту формирования кальций-оксалатных камней. Относительный (RR) при этом составлял 1,76 по сравнению с пациентами нижнего квартиля распределения, имевшими показатели экскреции кальция менее 2,6 ммоль/сут (табл. 1,  $p = 0,0018$ ).

Интересно отметить, что полученные в настоящей работе данные подтверждают ведущую роль гиперкальциурии в генезе кальций-оксалатных камней, что было показано в классических когортных исследованиях состояния здоровья медицинского персонала (Nurses' Health Study I, Nurses' Health Study II, Health Professionals Follow-up Study, 1976 -1986) [8]. При обследо-

вании 238 371 женщин 25 – 55 лет и 51 529 мужчин 40 – 75 лет были получены данные, указывающие на повышение относительного риска формирования кальций-оксалатных камней (показатель  $RR > 1$ ), начиная с диапазона экскреции кальция 200-249 мг (5,0-6,25 ммоль) в сутки. При увеличении степени кальциурии пропорционально возрастала и величина показателя относительного риска RR.

Проведенный нами детальный анализ влияния кальциурии на формирование метаболических типов мочевых камней показал, что с возрастанием степени кальциурии растет частота формирования оксалатных и кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней (рис.1). Причем заметный рост частоты выявления этих типов камней наблюдается при кальциурии свыше 5 ммоль/сут.

Можно полагать, что экскрецию кальция более 5 ммоль/сут, диагностированную у пациентов с кальциевыми камнями, следует считать пороговым уровнем кальциурии, опасной в плане развития оксалатных и фосфатных камней, что требует проведения лечебных мер по устранению этого фактора риска. [1,9]. Тем не менее, в литературе встречаются и другие значения экскреции кальция, принимаемые в качестве критериев гиперкальциурии – 250 мг (6,25 ммоль) в сутки для женщин и 300 мг (7,5 ммоль) в сутки –

Таблица 1. Кальциурия и риск формирования камней различных типов

Степень кальциурии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонат-апатитные	Струвитные
> 6,6 ммоль/сут (n=114) Q4	55	13	39	3
< 2,6 ммоль/сут (n=113) Q1	31	28	37	15
Относительный риск (RR)	<b>1,76</b>	<b>0,46</b>	<b>1,04</b>	<b>0,19</b>
Показатель p	0,0018	0,0118	0,8149	0,0081

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений кальциурии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений кальциурии, p - статистический показатель достоверности различия отношения рисков

для мужчин, что, как правило, связано с особенностями задач клинических исследований по изучению самой гиперкальциемии как фактора риска мочекаменной болезни [10].

Результаты анализа показывают, что ни высокая, ни низкая степень кальциемии не оказывали влияния на частоту образования нефекционных кальций-фосфатных

(карбонатапатитных) камней (табл. 1). Отмечено, что при абсорбтивной гиперкальциемии карбонатапатитные камни встречаются в 7,2 раз реже, чем оксалатные [2]. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии заметной связи гиперкальциемии с формированием камней из карбонатапатита.

Показатели крови и мочи при

кальциемии низкой и высокой степени приведены в таблице 2. Отмечено, что характерными метаболическими признаками гиперкальциемии (>6,6 ммоль/сут) являются повышенное содержание в сыворотке крови кальция и мочевой кислоты, более высокая суточная экскреция мочевой кислоты, фосфора и магния, снижение pH мочи, повышение удельного веса мочи и диуреза ( $p < 0,002$ ).

Что касается струвитных камней, то гиперкальциемия выше 6,6 ммоль/сут приводила к снижению риска их формирования более, чем в 5 раз (RR 0,19;  $p = 0,0081$ ), по сравнению с группой пациентов, имевшими низкий уровень кальциемии (табл. 1).

Как показано в настоящем исследовании, гиперкальциемия выше 6,6 ммоль/сут ведет к снижению риска образования уратных камней в 2,2 раза (табл. 1, RR 0,46;  $p = 0,0118$ ). Интересно отметить, что более редкое образование уратных камней при гиперкальциемии наблюдается на фоне повышенной экскреции мочевой кислоты и более низких значениях показателей pH мочи (табл. 2, группа пациентов с кальциемией более 6,6 ммоль/сут). Тем не менее, это согласуется с результатами работы С.У. Рак и соавт., где также была отмечена низкая частота встречаемости уратных камней при абсорбтивной гиперкальциемии, которая у таких больных довольно часто сочеталась с гиперурикемией [2].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что, такой главный метаболический фактор риска уролитиаза как гиперкальциемия с уровнем экскреции выше 6,6 ммоль/сут следует рассматривать как фактор, ведущий к формированию исключительно кальций-оксалатных камней, но не кальций-фосфатных мочевых камней, в генезе которых, по видимому, участвуют другие ведущие механизмы, напрямую не связанные с гиперкальциемией.

При анализе влияния степени урикемии на частоту формирования камней того или иного метаболиче-

**Таблица 2. Показатели крови и мочи при кальциемии низкой (Q1) и высокой (Q4) степени**

Показатели	Q1 кальциемия < 2,6 ммоль/сут		Q4 кальциемия > 6,6 ммоль/сут		P
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
<b>Сыворотка крови (ммоль/л)</b>					
Кальций	2,363 ± 0,0145	113	2,449 ± 0,0157	114	<0,0001
Мочевая кислота	0,389 ± 0,0102	113	0,345 ± 0,0085	114	<0,002
Фосфор	1,154 ± 0,0221	113	1,112 ± 0,0202	114	н.д.
Магний	0,886 ± 0,0153	80	0,884 ± 0,0145	78	н.д.
<b>Моча (ммоль/сут)</b>					
Кальций	1,771 ± 0,0484	113	8,680 ± 0,1566	114	<0,000001
Мочевая кислота	2,652 ± 0,1002	113	4,295 ± 0,1226	114	<0,000001
Фосфор	19,027 ± 0,7462	113	35,055 ± 1,0573	114	<0,000001
Магний	3,042 ± 0,1671	79	4,885 ± 0,1937	78	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)×1000	1014,71 ± 0,7516	112	1019,55 ± 0,6726	111	<0,000005
pH (усл. ед)	6,135 ± 0,0959	112	5,769 ± 0,0545	111	<0,002
Диурез (мл/сут)	1737,79 ± 70,66	113	2103,23 ± 69,84	114	<0,0003
ИМТ (кг/м²)	29,22 ± 0,6744	98	28,15 ± 0,5436	103	н.д.

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений кальциемии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений кальциемии, P – статистический показатель достоверности различия, н.д. – нет достоверных статистических различий, ИМТ – индекс массы тела

**Таблица 3. Урикемия и риск формирования камней различных типов**

Степень урикемии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонатапатитные	Струвитные
> 4,2 ммоль/сут (n=120) Q4	59	29	24	4
< 2,6 ммоль/сут (n=126) Q1	46	20	43	11
Относительный риск (RR)	<b>1,35</b>	<b>1,52</b>	<b>0,59</b>	<b>0,38</b>
Показатель p	0,0468	0,1075	0,0154	0,0911

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений урикемии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений урикемии, P – статистический показатель достоверности различия отнесения рисков

**Таблица 4. Показатели крови и мочи при урикемии низкой (Q1) и высокой (Q4) степени**

Показатели	Q1 кальциемия < 2,6 ммоль/сут		Q4 кальциемия > 6,6 ммоль/сут		P
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
<b>Сыворотка крови (ммоль/л)</b>					
Кальций	2,404 ± 0,0155	126	2,399 ± 0,0149	120	н.д.
Мочевая кислота	0,347 ± 0,0094	126	0,383 ± 0,0087	120	<0,006
Фосфор	1,167 ± 0,0208	126	1,088 ± 0,0172	120	<0,004
Магний	0,876 ± 0,0149	91	0,884 ± 0,0127	88	н.д.
<b>Моча (ммоль/сут)</b>					
Кальций	3,284 ± 0,2071	126	6,426 ± 0,2302	120	<0,000001
Мочевая кислота	2,067 ± 0,0388	126	5,119 ± 0,0755	120	<0,000001
Фосфор	18,359 ± 0,6030	126	37,846 ± 1,0317	120	<0,000001
Магний	3,212 ± 0,1576	89	4,963 ± 0,2000	88	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)×1000	1015,15 ± 0,7008	125	1019,68 ± 0,6538	114	<0,000005
pH (усл. ед)	5,940 ± 0,0794	125	5,654 ± 0,6538	114	<0,004
Диурез (мл/сут)	1705,87 ± 62,32	126	2079,58 ± 67,87	120	<0,00007
ИМТ (кг/м²)	27,31 ± 0,62	108	30,06 ± 0,53	111	н.д.

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений урикемии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений урикемии, P – статистический показатель достоверности различия, н.д. – нет достоверных статистических различий, ИМТ – индекс массы тела

ского типа обнаружено, что подобно увеличению экскреции кальция с мочой, гиперурикурия более 4,2 ммоль/сут ведет к повышению частоты образования кальций-оксалатных камней (табл. 3). Можно полагать, что активность оксалатного литогенеза при гиперурикурии усиливается в условиях наблюдаемой при этом выраженной гиперкальциурии (до 6,43 ± 0,23 ммоль/сут, табл. 4).

Кроме того, наблюдается тесная положительная корреляция между экскрецией кальция и мочевой кислоты ( $r=0,496433$ ,  $p<0,000001$ ) у пациентов с МКБ, отмечаемая также и другими авторами [11].

Полагают, что одним из возможных механизмов образования кальций-оксалатных камней у пациентов с гиперурикурией является эпитаксия, то есть рост одного типа кристалла на поверхности другого (гетерогенная нуклеация), поскольку повышение концентрации уратов ускоряет выпадение кристаллов оксалата кальция из метастабильного раствора [12,13].

Другим механизмом, в котором мочевая кислота может играть роль промотора кристаллизации оксалата кальция, является механизм высаливания. Он проявляется уменьшением растворимости неэлектролита с ростом концентрации электролита, что приводит к преципитации неэлектролита из раствора.

Кальций оксалат представляет собой неэлектролит, плохо растворимый и не имеющий заряда, в то время как более растворимым электролитом, несущим заряд, является мочевая кислота, повышение концентрации которой вызывает осаждение оксалата кальция [14]. Механизм высаливания оксалата кальция был подтвержден также при анализе мочи 20 здоровых мужчин, не имеющих в анамнезе мочекаменной болезни [15].

Кроме того, показано, что ураты способны ослаблять ингибиторную активность некоторых гликозаминогликанов мочи и тем самым ускорять преципитацию кристаллов оксалата кальция [16].

Следует отметить, что подобные свойства у гиперурикурии проявляются только в отношении оксалатных камней. Активность формирования кальций-фосфатных камней из карбонатапатита при избыточной экскреции мочевой кислоты снижалась почти в 2 раза (RR 0,59,  $p = 0,0154$ ), по сравнению с группой пациентов, имеющих низкий уровень экскреции мочевой кислоты (табл. 3). Частота образования фосфатных инфекционных камней из струвита, в генезе которых, как известно, участвует мочевая уреазопродуцирующая флора [17-20], обнаруживалась при гиперурикурии лишь тенденцию к снижению (табл. 3, RR 0,38,  $p = 0,0911$ ).

Избыточная продукция уратов и, следовательно, гиперурикурия, обычно рассматриваются в качестве главных механизмов формирования уратных камней при первичной подагре. Однако в ряде работ получены данные об отсутствии повышенной экскреции с мочой мочевой кислоты у пациентов с подагрой, что указывает на существование неких альтернативных механизмов уратного литогенеза, не связанных непосредственно с гиперурикурией [21,22].

При наличии камней, преимущественно состоящих из мочевой кислоты, гиперурикурия обычно отсутствует, но выявляется у пациентов, у которых в составе камней имеется кальциевый компонент, что наблюдается при смешанных кальций-уратных конкрементах [23] или

кальций-оксалатных камнях [24]. Не обнаружено достоверной корреляции между увеличением доли уратного компонента в мочевых камнях и степенью урикурии. Ее уровень колебался в пределах 3,30 ммоль/сут у пациентов, камни которых содержали 10-20% мочевой кислоты, до 2,94 ммоль/сут - у больных, камни которых на 100% были представлены чистой мочевой кислотой [25]. При этом в отличие от урикурии уровень урикемии положительно коррелировал с долей уратов в мочевых камнях пациентов ( $p<0,0006$ ).

Аналогичные данные об отсутствии положительной корреляции между увеличением доли уратного компонента в мочевых камнях и степенью урикурии ( $r = 0,004$ ,  $p = 0,94$ ), также, как и со степенью урикемии ( $r = 0,015$ ,  $p = 0,87$ ) были получены и в настоящей работе.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что гиперурикурия (более 4,2 ммоль/сут) не повышала частоту образования уратных камней у пациентов с МКБ. Несмотря на то, что значение показателя относительного риска (RR) было больше единицы, отмечалась только тенденция к учащению случаев формирования уратных камней (табл. 3, RR 1,52,  $p = 0,1075$ ).

Более детальный анализ показал, что при увеличении урикурии свыше 3,3 ммоль/сут (и до 7,4 ммоль/сут) пропорционально росла частота образования оксалатных камней с 21,6% до 50,0% (рис.2,  $p<0,05$ ). ■

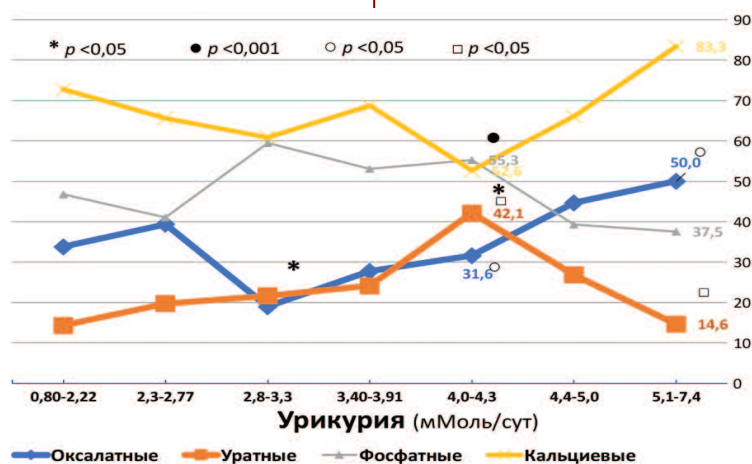


Рис. 2. Частота выявления камней различных типов (в %) при различной степени урикурии



Следует заметить, что урикурия до уровня 4,3 мМоль/сут способна усиливать образование уратных камней (с 21,6% до 42,1%,  $p < 0,05$ ). При этом степень урикурии в диапазоне от 0,8 мМоль/сут до 4,3 мМоль/сут прямо коррелировала с частотой выявления уратных камней (коэффициент корреляции  $r = 0,879$ ;  $p < 0,05$ ). Однако урикурия выше этого предела (более 4,3 мМоль/сут), как было отмечено ранее, стимулировала формирование преимущественно оксалатных камней, (с 31,6% до 50,0%,  $p < 0,05$ ), но не уратных конкрементов, частота выявления которых даже снижалась с 42,1% до 14,6% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Интересно отметить, что учащение случаев оксалатного уролитиаза при урикурии ниже 3,3 мМоль/сут, по видимому, связано с явлением, описанным G.C. Curhan, E.N. Taylor [8]. Обследовав 2237 пациентов с оксалатным уролитиазом, авторы обнаружили обратную связь между

риском развития оксалатных камней и уровнем экскреции мочевой кислоты у молодых пациентов, которые обычно имеют более низкие показатели экскреции мочевой кислоты по сравнению с пожилыми. Очевидно, у молодых пациентов МКБ имеет свои особенности патогенеза, связанные с возрастными изменениями обмена мочевой кислоты.

Можно полагать, что повышенную экскрецию мочевой кислоты выше 4,2 мМоль/сут следует рассматривать как дополнительный метаболический фактор, который в сочетании с гиперкальциурией, способен повышать риск формирования оксалатных камней. Это предположение согласуется с известными исследованиями, свидетельствующими о промоторной роли мочевой кислоты в процессе образования кристаллов оксалата кальция при оксалатном уролитиазе [26,27].

Таким образом, существует характерная разнонаправленность литогенного эффекта кальцийурии. Кальцийурия свыше 5,0 мМоль/сут усиливает образование оксалатных и кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней, и ведет к снижению частоты формирования уратных камней. В свою очередь, отмечена характерная особенность литогенного эффекта урикурии. Урикурия до 4,3 мМоль/сут способствует образованию оксалатных и уратных камней, однако при превышении этого уровня (4,3 мМоль/сут) частота формирования уратных камней снижается при сохранении повышенной активности литогенеза оксалатных и «кальциевых» конкрементов. Полученные данные следует учитывать при оценке особенностей нарушений обмена веществ у больных МКБ в целях назначения адекватной противорецидивной терапии. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, метаболические факторы риска, формирование мочевых камней, кальцийурия, урикурия.

**Key words:** urolithiasis, metabolic risk factors, formation of urinary calculi, calciuria, uricuria.

#### Резюме:

Исследовали минеральный состав 437 мочевых конкрементов от 200 мужчин и 237 женщин, а также показатели суточной экскреции с мочой кальция и мочевой кислоты. Показано, что повышенная экскреция кальция уровне экскреции (более 6,6 мМоль/сут) увеличивает частоту формирования оксалатных камней. Показатель относительного риска (RR) при этом составлял 1,76 по сравнению с пациентами, имевшими показатели экскреции кальция менее 2,6 мМоль/сут ( $p = 0,0018$ ).

С возрастанием степени кальцийурии растет частота формирования как оксалатных, так и кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней. Наиболее заметный рост частоты выявления этих типов камней наблюдается при кальцийурии свыше 5 мМоль/сут., что можно рассматривать как пороговый уровень кальцийурии, при котором следует начинать соответствующую метафилактику. Риск формирования струвитных камней при экскреции кальция выше 6,6 мМоль/сут снижается более, чем в 5 раз (RR 0,19;  $p = 0,0081$ ), по сравнению с пациентами, имеющими низкий уровень кальцийурии. Выраженность кальцийурии не влияет на частоту образования кальций-фосфатных (карбонатапатитных) камней.

Гиперкальциурия выше 6,6 мМоль/сут сопровождается

#### Summary:

##### Metabolic risk factors and urinary stone formation. The first study: role of calciuria and uricuria

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, V.V. Drozhzheva, N.V. Anokhin

We have examined mineral composition of 437 urinary concretions obtained from 200 men and 237 women. The levels of daily urinary excretion of calcium and uric acid were also analyzed. We have shown that the increase of calcium excretion (more than 6.6 mmol per day) increases the incidence of oxalate stone formation. In this case, the relative risk index was 1.76, in comparison with patients, whose level of calcium excretion was less than 2.6 mmol per day ( $p = 0.0018$ ).

The incidence of oxalate and oxalate-phosphate stone formation correlates with the increase in calciuria. The most remarkable increase in the incidence of these types of stones is observed in patients with calcium excretion of more than 5 mmol per day. This level can be regarded as a calciuria threshold, suggesting the beginning of the corresponding metaphylaxis. The risk of struvite stone formation decreases in patients with calcium excretion of more than 6.6 mmol per day, in comparison with those, who have low level of calciuria (RR index = 0.19;  $p = 0.0081$ ). The degree of calciuria does not affect the rate

ется снижением риска образования уратных камней в 2,2 раза (RR 0,46;  $p = 0,0118$ ), несмотря на сопутствующую гиперурикурию и более кислую реакцию мочи.

У пациентов с МКБ гиперурикурия более 4,2 мМоль/сут ведет к повышению частоты образования кальций-оксалатных камней (RR 1,35,  $p = 0,0468$ ), чему также может способствовать сопутствующая этому гиперкальциурия (до  $6,43 \pm 0,23$  мМоль/сут). Литогенный эффект мочевой кислоты отличается разнонаправленностью и зависит от интенсивности ее экскреции. Нарастающая урикурия (до уровня 4,3 мМоль/сут) способна усилить образование уратных камней (частота выявления этих камней у пациентов возрастала с 21,6% до 42,1%,  $p < 0,05$ ). Однако урикурия выше этого предела (более 4,3 мМоль/сут), стимулирует формирование преимущественно оксалатных камней, (частота выявления этих камней увеличивалась с 31,6% до 50,0%,  $p < 0,05$ ), при этом частота выявления уратных конкрементов снижалась с 42,1% до 14,6% ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные указывают на разнонаправленность литогенных эффектов экскретируемых с мочой уратов и кальция у пациентов с МКБ, что наряду с сопутствующими нарушениями обмена веществ следует учитывать при назначении больным адекватной противорецидивной терапии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

of calcium-phosphate (carbonate-apatite) stone formation.

Hypercalciuria of more than 6.6 mmol per day is followed by the decrease in the risk of urate stone formation by 2.2 (RR index = 0.46;  $p = 0.0118$ ), notwithstanding the accompanying hyperuricuria and more acidic urine.

Hyperuricuria of more than 4.2 mmol per day leads to the increase in the rate of calcium-oxalate stone formation in patients with urolithiasis (RR index = 1.35,  $p = 0.0468$ ), which can be promoted by the accompanying hypercalciuria (up to  $6.43 \pm 0.23$  mmol per day). Lithogenic effect of uric acid is divergent and depends on the intensity of its excretion. Growing uricuria (up to 4.3 mmol per day) may promote the formation of urate stones (the incidence of these stones elevated from 21.6% to 42.1%,  $p < 0.05$ ). However, uricuria of more than 4.3 mmol per day mostly stimulates the formation of oxalate stones (the incidence of these stones raised from 31.6% to 50.0%,  $p < 0.05$ ). In this case, the incidence of urate stones reduced from 42.1% to 14.6% ( $p < 0.05$ ).

The data obtained points to the diversity of lithogenic effects of urine-excreted urates and calcium in patients with urolithiasis. In addition to accompanying metabolic disorders, this should be taken into consideration, when one is prescribing an adequate antirecurrence therapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Türk C, Knoll T, Petřík A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. EAU, 2015. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf)
2. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. - *Am J Med* 2003; 115(1):26-32.
3. 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):146-51. Doi: 10.1093/ndt/gft076.
4. 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.
5. Daudon M, Lacombe 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
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М: Медиа Сфера 1998, 352 с.
7. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28(2):120-32. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.005.
8. Curhan GC, Taylor EN - 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones - *Kidney Int* 200; 73(4):489-96. Doi: 10.1038/sj.ki.5002708
9. Türk C, Knoll T, Petřík A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis - *European Association of Urology* 2014. URL: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR.pdf)
10. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986; 30(1):85.
11. Walker V, Stansbridge EM, Griffin DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 2013; 50(Pt 2):127-39. Doi: 10.1258/acb.2012.012122. Epub 2013 Feb 21.]
12. Lonsdale K. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature* 1968; 217(5123):56-58.
13. Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB, Tempe V. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975; 149(4):926-929.
14. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro: implications for calcium oxalate stone genesis. *Chem Biol* 2003; 10(3):271-278.
15. Grover PK, Ryall RL, Marshall VR. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int* 1992; 41(1):149-154.
16. Pak CY, Holt K, Zerwekh JE. Attenuation by monosodium urate of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. *Invest Urol* 1979; 17(2):138-40
17. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol* 2005; 23(5):309-23. Doi: 10.1007/s00345-005-0029-z
18. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 488-98.
19. Carpentier X, Daudon M, Traxer O, Jungers P, Mazouyes A, Matzen G, et al. Relationships between carbonation rate of carapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology* 2009; 73(5): 968-75. Doi: 10.1016/j.urology.2008.12.049.
20. Schwartz BF, Stoller ML. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. *Urol Clin North Am* 1999; 26(4):765-78
21. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62:971-9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00508.x
22. Alvarez-Nemegyei J, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *J Rheumatol* 2005;32(11):2189-91
23. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3):335-46. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.05.001
24. Torricelli FC, De S, Liu X, Calle J, Gebreselassie S, Monga M. Can 24-hour urine stone risk profiles predict urinary stone composition? *J Endourol* 2014; 28(6):735-8. Doi: 10.1089/end.2013.0769. Epub 2014 Feb 14
25. Reichard C, Gill BC, Sarkissian C, De S, Monga M. 100% uric acid stone formers: what makes them different? *Urology* 2015; 85(2):296-8. Doi: 10.1016/j.urology.2014.10.029.
26. Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978;13:418-426.
27. Pak CYC, Waters O, Arnold L, Holt K, Cox C, Barilla D. Mechanism for calcium nephrolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J Clin Invest* 1977;59: p 426-431. DOI: 10.1172/JCI108656

## REFERENCES (6)

6. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of Evidence-Based Medicine. [Trans. from angl.]. M: Medиа Sfera 1998, 352 p.