

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование II: влияние фосфатурии и магнийурии

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: sergeygo124@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: sergeygo124@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 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: anokhinmikolay@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: anokhinmikolay@yandex.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) является весьма распространенным заболеванием среди населения различных стран. По оценкам не менее 2% населения испытывают симптомы этого заболевания хотя бы раз, причем наиболее часто уже на 2-м или 3-м десятилетии своей жизни [1]. Существует несколько типов мочевых камней, которые классифицируют по химическому составу. Оксалат кальция является основным компонентом подавляющего большинства камней [2,3]. Некоторые факторы, такие как возраст, пол, климат, расстройства метаболизма и наследственность имеют связь с развитием МКБ. Метаболические нарушения литогенного характера являются наиболее важными факторами, поскольку, регулируя их воздействие можно снижать риск возникновения мочевых камней.

Повышение литогенности мочи происходит при нарушении экскреции различных ионов и веществ, способных влиять на камнеобразование [4]. К числу этих факторов риска развития МКБ относят такие

метаболические нарушения, как повышенная экскреция фосфатов (гиперфосфатурия) и сниженная суточная экскреция магния (гипомагниурия). Однако результаты ряда работ не подтверждают литогенного эффекта этих метаболических нарушений [5-7].

С практической точки зрения весьма важен вопрос о том, способна ли различная интенсивность воздействия экскретируемых с мочой веществ и ионов влиять на формирование камней определенной химической природы. Цель настоящей работы – изучение влияния интенсивности воздействия таких метаболических факторов риска камнеобразования, как фосфатурия и магнийурия на частоту и риск формирования мочевых камней различных метаболических типов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 437 больных МКБ (200 мужчин и 237 женщин в возрасте от 16 до 75 лет). Минеральный состав мочевых конкрементов и метаболические показатели определяли методами описанными ранее [8]. Классификацию мочевых камней проводили по

преобладающему минеральному компоненту, составляющему более 50% минеральной основы камня [9-11].

Для исследования влияния величины изучаемого метаболического фактора на частоту выявления конкрементов определенного минерального состава значения каждого изучаемого метаболического показателя распределили на квартили. При этом из всей совокупности больных выделили две группы с самыми низкими значениями каждого изучаемого метаболического показателя (Q1, первый квартиль) и – с самыми высокими (Q4, четвертый квартиль).

Оценку риска формирования мочевых камней различных типов при высоких и низких значениях показателей экскреции с мочой каждого из исследуемых веществ определяли по относительному риску – Relative Risk (RR) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фосфатурия

Результаты анализа показывают, что различная степень выраженности фосфатурии по разному

влияет на риск образования камней различных метаболических типов у пациентов с МКБ (табл.1).

Установлено, что повышенная экскреция неорганических фосфатов (более 33,6 мМоль/сут) увеличивает в 1,53 раза риск формирования кальций-оксалатных камней у пациентов с МКБ по сравнению с пациентами, имеющими низкие показатели суточной экскреции фосфатов (табл. 1, RR = 1,53, $p = 0,0199$).

Следует отметить, что повышение активности формирования оксалатных камней при гиперфосфатурии наблюдается в условиях выраженной гиперкальциурии (до $7,08 \pm 0,25$ мМоль/сут) и гиперурикурии (до $4,83 \pm 0,11$ мМоль/сут, табл. 2). Эти два последних фактора, как было показано в другом нашем исследовании, в значительной мере способствуют усилению оксалатного литогенеза [8].

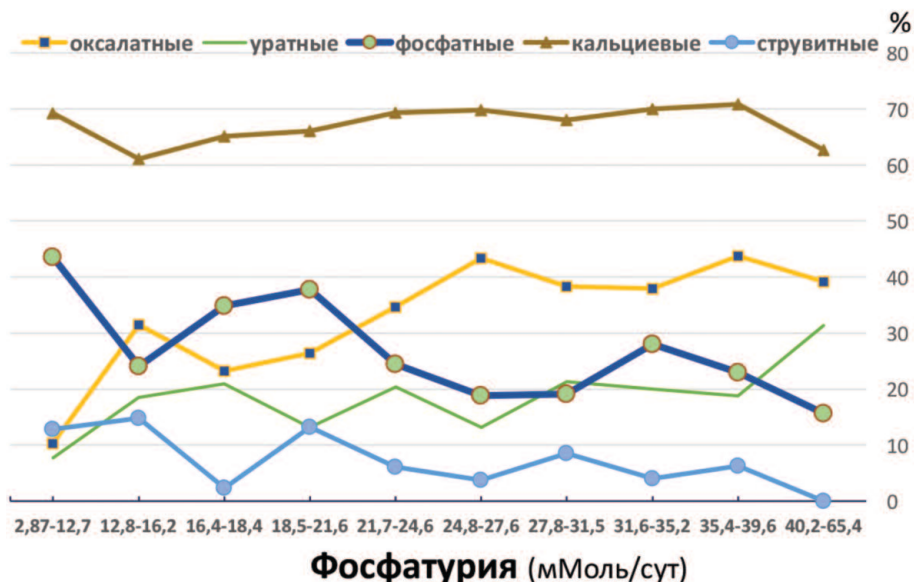


Рис. 1. Частота выявления камней различных типов (в %) при различной степени фосфатурии

Наблюдаемая зависимость роста частоты выявления оксалатных камней от гиперфосфатурии, по-видимому, связана с особенностями генеза кальций-оксалатных камней.

Известно, что формирование

камян при идиопатическом кальций-оксалатном уролитиазе начинается в виде разрастания кристаллов на поверхности папиллярных интерстициальных бляшек, состоящих из апатита (карбонат-апатита, то есть, кальция фосфата). Начальная нуклеация кристаллов апатита служит основой для формирования роста камня, для которого минеральной основой в последствии становится оксалат кальция. Зародышевые центры кристаллизации апатита (нуклеация) возникают в результате перенасыщенности мочи карбонатапатитом, что наблюдают практически у всех пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом [13,14].

Таким образом, по-видимому, высокая концентрация неорганических фосфатов мочи в большей степени способствует образованию известных бляшек Рэндалла (Randall's plaques), являющихся своеобразными заправочными элементами для формирования камней из оксалата кальция. Очевидно, этим следует объяснить более высокую частоту формирования кальций-оксалатных камней при гиперфосфатурии, выявленную в данной работе.

Отмеченная зависимость подтверждается также существованием тесной положительной корреляции между повышением степени фосфатурии и ростом частоты выявления

Таблица 1. Фосфатурия и риск формирования камней различных типов

Степень фосфатурии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонатапатитные	Струвитные
> 33,6 мМоль/сут Q4 (n=110)	49	32	22	3
< 18,3 мМоль/сут Q1 (n=110)	32	22	41	12
Относительный риск (RR)	1,53	1,45	0,54	0,25
Показатель p	0,0199	0,1214	0,0062	0,0281

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

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

Показатели	Q1 фосфатурия < 18,3 мМоль/сут		Q4 фосфатурия > 33,6 мМоль/сут		p
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
Сыворотка крови (мМоль/л)					
Кальций	2,402 ± 0,019	110	2,400 ± 0,016	110	н.д.
Мочевая к-та	0,345 ± 0,009	110	0,371 ± 0,008	110	<0,05
Фосфор	1,107 ± 0,024	110	1,095 ± 0,019	110	н.д.
Магний	0,861 ± 0,015	80	0,873 ± 0,015	76	н.д.
Моча (мМоль/сут)					
Кальций	3,040 ± 0,187	110	7,078 ± 0,250	110	<0,000001
Мочевая к-та	2,466 ± 0,082	110	4,831 ± 0,109	110	<0,000001
Фосфор	13,937 ± 0,324	110	42,254 ± 0,758	110	<0,000001
Магний	2,806 ± 0,192	80	5,124 ± 0,215	76	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)х1000	1014,80 ± 0,704	110	1020,59 ± 0,670	105	<0,000001
pH (усл. ед)	6,095 ± 0,093	110	5,642 ± 0,053	105	<0,000005
Диурез (мл/сут)	1763,64 ± 74,31	110	2008,27 ± 66,22	110	<0,02
ИМТ (кг/м²)	27,28 ± 0,59	95	29,48 ± 0,59	104	<0,006

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

оксалатных камней у пациентов с МКБ ($r = 0,759$; $p = 0,0108$). Графически это представлено на рисунке 1.

Заметного влияния выраженной гиперфосфатурии ($>33,6$ мМоль/сут) на риск развития уратных камней не отмечено, которое проявлялось в виде слабой тенденции (табл. 1, $RR=1,45$; $p = 0,1214$). Тем не менее отмечена прямая корреляция между степенью фосфатурии в 10 числовых интервалах (2,87–65,4 мМоль/сут, рис. 1) и частотой встречаемости уратных камней у пациентов с МКБ ($r = 0,749$; $p = 0,0127$).

Анализ влияния повышенной экскреции фосфатов на литогенез фосфатных камней показал, что в группе больных МКБ с гиперфосфатурией выше 33,6 мМоль/сут частота формирования собственно фосфатных камней даже снижалась: риск развития струвитных (инфекционных) камней уменьшался в 4 раза (табл. 1, $RR = 0,25$; $p = 0,0281$), а карбонатапатитных – почти в 2 раза (табл. 1, $RR = 0,54$; $p = 0,0062$).

Корреляционный анализ данных 10 интервальных значений фосфатурии и частот выявления фосфатных конкрементов показал, что с нарастанием фосфатурии отмечены устойчивые тенденции к более редкому выявлению у пациентов камней из карбонатапатита ($r = -0,724$; $p = 0,0178$) и струвита ($r = -0,690$; $p = 0,0272$). Эту динамику иллюстрируют соответствующие кривые на рисунке 1.

Описанные в литературе наблюдения указывают на то, что повышенная экскреция фосфатов с мочой является независимым фактором повышающим риск образования кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней у мужчин и молодых женщин, но не у женщин более старшего возраста [15]. Однако в этой работе не уточнено, на формирование камней какого метаболического типа – кальций-оксалатных или кальций-фосфатных – гиперфосфатурия оказывает более сильное влияние.

Конкретные механизмы кальций-фосфатного литогенеза при гиперфосфатурии пока остаются неизвестными. Однако можно полагать, что наблюдаемое в настоящем исследовании снижение частоты формирования карбонатапатитных камней при гиперфосфатурии (табл.1, $RR= 0,54$; $p = 0,0062$) в большей степени связано со снижением pH мочи, препятствующим преципитации фосфатов кальция, и не зависит от нарастания выраженности гиперфосфатурии.

Действительно, у пациентов с экскрецией неорганических фосфатов более 33,6 мМоль/сут наблюдали ацидификацию мочи. При этом pH мочи соответствовал $5,64 \pm 0,05$ по сравнению с $6,10 \pm 0,09$ в группе пациентов с экскрецией фосфатов менее 18,3 мМоль/сут (табл. 2, $p < 0,00005$). Отсюда становится понятным более частое выявление струвитных камней при сниженной экскреции фосфатов, сопровождающейся защелачиванием мочи (табл. 2, рис. 1). Таким образом, различная степень фосфатурии разнонаправленно влияет на образование кальциевых камней каждого типа. При нарастании фосфатурии усиливается оксалатный литогенез и снижается образование камней из карбонатапатита (рис.1). Однако, в целом, как показал корреляционный анализ, степень фосфатурии не влияла на частоту выявления кальций-содержащих оксалатно-фосфатных камней ($r = 0,059$; $p = 0,8719$).

Повышенная экскреция неорганических фосфатов (более 33,6 мМоль/сут), особенно в сочетании с гиперкальциемией и гиперурикемией, как было отмечено в другом

нашем исследовании, может являться дополнительным метаболическим фактором, способным повышать риск формирования кальций-оксалатных камней [8].

Можно полагать, что формирование фосфатных камней из карбонатапатита, непосредственно не связано с гиперфосфатурией и имеет другие патогенетические механизмы. То же, по-видимому, следует отнести и к инфекционным (струвитным) камням, в генезе которых, ключевую роль играет не сама фосфатурия, а щелочная реакция мочи и уреазопродуцирующая мочевиная флора [16].

Магнийурия

При анализе влияния степени магнийурии на частоту формирования камней того или иного метаболического типа обнаружено, что увеличение экскреции магния с мочой (более 5,1 мМоль/сут) сопровождается значительным (в 1,81 раза) повышением риска образования оксалатных камней, по сравнению с пациентами, имеющими низкие показатели суточной экскреции магния (табл. 3, $RR = 1,81$; $p = 0,0026$).

В экспериментах *in vitro* показано, что ионы магния обладают способностью дестабилизировать ионные пары кальция оксалата и уменьшать размеры их агрегатов [17]. Однако роль магния, как ингибитора образования кальций-оксалатного камнеобразования, до сих пор остается спорной из-за противоречивых результатов клинических испытаний последних лет [18-21].

Пока нет убедительных доказательств того, что дефицит магния

Таблица 3. Магнийурия и риск формирования камней различных типов

Степень магнийурии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонатапатитные	Струвитные
$> 5,1$ мМоль/сут Q4 (n=79)	44	17	12	3
$< 2,65$ мМоль/сут Q1(n=78)	24	17	24	10
Относительный риск (RR)	1,81	1,01	0,49	0,30
Показатель p	0,0026	0,9665	0,0252	0,0568

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

является одной из главных причин развития кальций-оксалатного уролитиаза. Так, в ряде работ у пациентов с рецидивирующим оксалатным уролитиазом не обнаружено снижения экскреции магния с мочой [22-24].

Результаты одновременного обследования 284 пациентов (cross-sectional study) с идиопатическим рецидивирующим кальциевым уролитиазом показали, что повышенная экскреция магния ассоциирована с усилением экскреции кальция, калия, натрия, белка, и в меньшей степени цитратов [25].

Сочетанное повышение экс-

креции с мочой кальция и магния наблюдали также и другие исследователи [26-28].

Подобные данные были получены и в настоящем исследовании. Повышенная экскреция магния (более 5,1 мМоль/сут) сочеталась с усилением экскреции кальция – в среднем до 6,206 ± 0,315 против 3,662 ± 0,243 мМоль/сут в группе пациентов, имеющих показатели экскреции магния менее 2,65 мМоль/сут (табл. 4, $p < 0,000001$). При этом риск формирования кальций-оксалатных камней в условиях гипермагниурии был высоким (табл. 3, RR = 1,81; $p = 0,0026$).

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

Показатели	Q1 магниурия < 2,65 мМоль/сут		Q4 фосфатурия > 33,6 мМоль/сут		p
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
Сыворотка крови (мМоль/л)					
Кальций	2,360 ± 0,018	78	2,388 ± 0,018	79	н.д.
Мочевая к-та	0,342 ± 0,011	78	0,357 ± 0,009	79	н.д.
Фосфор	1,106 ± 0,023	78	1,114 ± 0,024	79	н.д.
Магний	0,804 ± 0,012	78	0,910 ± 0,014	79	<0,000001
Моча (мМоль/сут)					
Кальций	3,662 ± 0,243	78	6,206 ± 0,315	79	<0,000001
Мочевая к-та	2,941 ± 0,112	78	4,306 ± 0,136	79	<0,000001
Фосфор	20,11 ± 0,942	78	34,81 ± 1,226	79	<0,000001
Магний	1,697 ± 0,062	78	6,373 ± 0,158	79	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)×1000	1015,33 ± 0,792	77	1018,46 ± 0,856	77	<0,01
pH (усл. ед)	6,179 ± 0,113	77	5,756 ± 0,072	77	<0,002
Диурез (мл/сут)	1923,21 ± 98,58	78	2263,04 ± 89,36	79	<0,02
ИМТ (кг/м ²)	27,73 ± 0,69	64	28,08 ± 0,65	67	н.д.

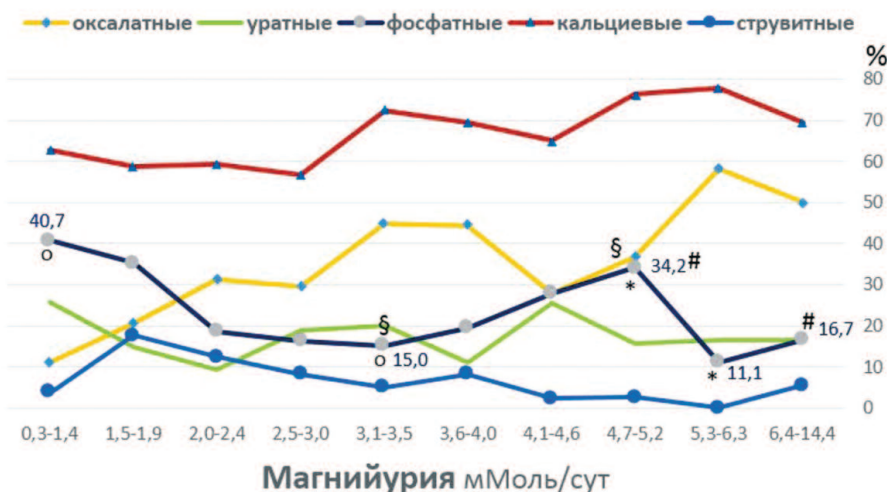
Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений магниурии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений магниурии, P - статистический показатель достоверности различия, н.д. – нет достоверных статистических различий, ИМТ – индекс массы тела

Анализ связи степени проявления магниурии с частотой формирования мочевых камней различных метаболических типов выявил отчетливую тенденцию усиления оксалатного литогенеза при нарастании магниурии от самых низких значений до самых высоких (рис.2, $r = 0,7862$; $p = 0,007$).

Как отмечено в ряде работ, у подавляющего большинства пациентов с оксалатным уролитиазом (89-95%) регистрируют сниженную суточную экскрецию магния. Так, В. Schwartz и соавт. при обследовании 2147 пациентов с камнями, состоящими только из оксалата кальция, гипомагниурию (< 1,9 мМоль/сут) обнаружили всего у 235 пациентов, т.е. у 11% [29]. G. Preminger и соавт. сообщали, что только 4,3% пациентов из 1116 имели гипомагниурию (< 2,2 мМоль/сут) [30]. По данным крупной клинической лаборатории Litholink (Chicago, IL), занимающейся обследованием и лечением пациентов с уролитиазом, только 5% людей в популяции имеют уровень экскреции магния ниже 2 мМоль/сут [31]. При обследовании больных МКБ старше 18 лет только в 1434 образцах суточной мочи из 31300 образцов, взятых для анализа, была зарегистрирована гипомагниурия ниже уровня в 2 мМоль/сут (J. Asplin, цит по [31]). Имеются данные, указывающие на роль ионов магния в формировании брусчатых [CaHPO₄] нуклеусов, которые способны активировать оксалатный литогенез [32].

Интересно отметить, что в настоящее время препараты магния практически не назначают при метафилактике кальций-оксалатного уролитиаза в качестве монотерапии, ввиду их низкой эффективности и отсутствия очевидных доказательств клинического эффекта [33,34].

Таким образом, анализ литературы и собственные данные позволяют сделать вывод, что повышенная экскреция магния с мочой не является протективным фактором в отношении развития кальций-оксалатного уролитиаза. ■



* $p = 0,018$, # $p = 0,085$, ° $p = 0,018$ § $p = 0,048$

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

В противоположность оксалатному уролитиазу риск формирования кальциевых карбонатапатитных камней при гипермагниурии (выше 5,1 мМоль/сут), был в 2 раза ниже, чем у пациентов с более низкими показателями экскреции магния (табл. 3, RR = 0,49; $p = 0,0252$). Этот факт, возможно, объясняется способностью гипермагниурии ингибировать рост кальций-фосфатных камней [35].

Можно предположить, что эта способность к ингибированию кальций-фосфатного литогенеза проявляется только при высокой магниурии выше 5,2 мМоль/сут, о чем свидетельствует снижение частоты выявления фосфатных камней с 34,2% до 11,1% и 16,7% при уровне магниурии 5,3-6,3 и 6,4-14,4 соответственно (рис. 2, $p=0,018$ и $p=0,085$ соответственно).

Интересно отметить, что эффект ингибирования наблюдают при нарастании магниурии с 0,3 до 3,5 мМоль/сут в отношении снижения частоты фосфатных (карбонатапатитных) камней с 40,7% до 15,0% (рис. 2, $p = 0,018$).

В то же время дальнейшее нарастание экскреции магния от 3,5 до 5,2 мМоль/сут связано с образованием карбонатапатитных камней (рис. 2, с 15,0% до 34,2%, $p = 0,048$), что указывает на разнонаправленность эффекта магниурии диапазона 0,3-5,2 мМоль/сут на формирование фосфатных камней из карбонатапатита (U-образный эффект).

Тем не менее, отмечено, что между магниурией и частотой вы-

явления камней, состоящих из оксалатов и фосфатов (кальциевых камней), существует отчетливая корреляционная зависимость ($r = 0,651$; $p = 0,041$), которую отражает соответствующая кривая на рисунке 2.

Риск образования фосфатных инфекционных камней из струвита при гипермагниурии имел явную тенденцию к снижению (табл. 2, RR = 0,30, $p = 0,0568$). Это отчетливо заметно на графике снижения частоты встречаемости струвитных камней при магниурии от 1,5-1,9 мМоль/сут до 6,4-14,4 мМоль/сут (рис. 2). В этом диапазоне магниурии отмечается обратная корреляционная зависимость между увеличением экскреции магния и частотой выявления струвитных камней ($r = -0,684$, $p = 0,042$).

По-видимому, это связано с известным фактом усиления струвитного литогенеза при щелочных значениях pH мочи, благодаря развитию уреазопродуцирующей флоры. Действительно, при низкой экскреции магния (ниже 2,65 мМоль/сут) отмечали более щелочную реакцию мочи, соответствующую значениям pH $6,18 \pm 0,11$, тогда как средние показатели pH мочи при магниурии выше 5,1 мМоль/сут составляли $5,76 \pm 0,07$ (табл. 4, $p < 0,002$).

Риск образования уратных камней при гипермагниурии не изменялся (табл. 3, RR = 1,01, $p = 0,966$), несмотря на некоторое влияние таких факторов уратного литогенеза, как повышение экскреции мочевой кислоты с мочой с $2,94 \pm 0,11$ мМоль/сут до $4,31 \pm 0,14$ мМоль/сут, (табл. 4, $p < 0,000001$) и снижение pH

мочи с $6,18 \pm 0,11$ до $5,76 \pm 0,07$ (табл. 4, $p < 0,002$). Не отмечено зависимости между выраженностью магниурии и частотой выявления уратных камней у пациентов с МКБ ($r = -0,095$, $p = 0,794$).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что повышенную экскрецию магния с мочой ($> 5,1$ мМоль/сут,) очевидно, можно рассматривать в качестве протективного фактора в отношении развития кальций-фосфатных карбонатапатитных и, возможно, струвитных камней. При этом оптимальными значениями экскреции магния, при которых имеется минимальный риск образования камней из карбонатапатита, по-видимому, следует считать диапазон от 2,0 до 4,0 ммоль/сут (рис. 2). В отношении кальций-оксалатного уролитиаза этот защитный эффект гипермагниурии не проявляется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о разнонаправленном характере влияния интенсивности экскреции фосфатов и магния на частоту и риск формирования мочевых камней определенного метаболического типа. Показатели экскреции фосфатов и магния у больных МКБ, с учетом сопутствующих им других метаболических нарушений, могут быть использованы для прогноза формирования камня определенного минерального состава и выбора соответствующих методов противорецидивного лечения. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, фосфатурия, магниурия, формирование камней, метаболические факторы риска.

Key words: urilithiasis, phosphaturia, magnesiumuria, stone formation, metabolic risk factors

Резюме:

У пациентов с мочекаменной болезнью (200 мужчин и 237 женщин в возрасте от 16 до 75 лет) повышенная экскреция неорганических фосфатов (более 33,6 мМол/сут) и магния (более 5,1 мМол/сут) увеличивала риск формирования оксалатных

Summary:

Metabolic risk factors and urinary stone formation. Study II: the effect of phosphaturia and magnesiumuria

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

Elevated excretion of inorganic phosphates (more than

камней. Гиперфосфатурия и гипермагниурия сопровождались повышенной экскрецией кальция, мочевой кислоты и ростом кислотности мочи, которые, можно полагать, являются дополнительными факторами, способствующими усилению оксалатного литогенеза.

При гиперфосфатурии и гипермагниурии риск формирования мочевых камней из карбонатапатита снижился в 2 раза, а из струвита – в 3-4 раза, по сравнению с пациентами, имевшими низкие показатели экскреции фосфатов и магния.

Фосфатурия и магниурия влияли на образование оксалатных камней сходным образом. Усиление оксалатного литогенеза наблюдали при нарастании как фосфатурии ($r = 0,759; p=0,0108$), так и магниурии ($r=0,7862; p=0,007$). При увеличении фосфатурии наблюдали относительно равномерное снижение частоты выявления камней из карбонатапатита ($r = -0,724; p = 0,0178$). В отличие от этого, экскреция магния в диапазоне 0,3 – 5,2 ммоль/сут имела U-образный разнонаправленный эффект в отношении формирования камней из карбонатапатита. В диапазоне экскреции магния от 0,3 до 3,5 ммоль/сут наблюдалось снижение частоты выявления карбонатапатитных камней с 40,7% до 15,0% ($p=0,002$), с последующим нарастанием частоты выявления этих камней с 15,0% до 34,2%, ($p=0,0049$) при росте магниурии с 3,5 до 5,2 ммоль/сут.

Частота выявления кальциевых оксалатно-фосфатных камней у больных МКБ не зависела от выраженности фосфатурии, однако имела положительную корреляцию со степенью магниурии ($r = 0,651; p = 0,041$). Заметного влияния гиперфосфатурии и гипермагниурии на риск формирования уратных камней не отмечено. Частота выявления уратных камней у пациентов с мочекаменной болезнью не зависела от выраженности магниурии, но имела прямую корреляцию со степенью фосфатурии ($r = 0,749; p=0,0127$).

Полученные данные свидетельствуют о сложном характере влияния интенсивности экскреции фосфатов и магния на частоту и риск формирования мочевых камней определенного метаболического типа. Показатели экскреции фосфатов и магния у больных мочекаменной болезнью, с учетом сопутствующих им других метаболических нарушений, могут быть использованы для прогноза формирования камня определенного минерального состава и выбора соответствующих методов противоречивого лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

33.6 mmol/day) and magnesium (more than 5.1 mmol/day) increased the risk of oxalate stone formation in patients with urolithiasis (200 males and 237 females, aged from 16 to 75). Phosphaturia and magnesiumuria were accompanied by the rise in the level of calcium and uric acid excretion and the increase in urine acidity, which, presumably, are the additional factors, which promote oxalate lithogenesis.

In patients with hyperphosphaturia and hypermagnesiumuria, the risk of carbonate apatite and struvite stone formation decreased twofold and 3-4-fold, respectively, in comparison with patients, who had lower levels of phosphate and magnesium excretion.

Phosphaturia and magnesiumuria had similar influence on oxalate stone formation. The increase in oxalate lithogenesis was observed in patients with elevated levels of phosphaturia ($r = 0.759; p=0.0108$) and magnesiumuria ($r=0.7862; p=0.007$). The increase in phosphaturia was followed by a relatively equal decrease in the incidence of carbonate apatite stone detection ($r = -0,724; p=0,0178$). On the contrary, magnesium excretion at the level of 0.3-5.2 mmol/day had a U-shaped diverse effect on carbonate apatite stone formation. Magnesium excretion at the level of 0.3-3.5 mmol/day correlated with the reduction in the incidence of carbonate apatite stone formation from 40.7% to 15.0% ($p=0.002$). The increase in magnesiumuria from 3.5 to 5.2 mmol/day was followed by the rise in the incidence of apatite stone formation from 15.0% to 34.2% ($p=0.0049$).

In patients with urolithiasis, the incidence of calcium oxalate-phosphate stone formation did not depend on the intensity of phosphaturia but had a positive correlation with the severity of magnesiumuria ($r = 0.651; p = 0.041$). No remarkable influence of hyperphosphaturia and hypermagnesiumuria on the risk of urate stone formation was found. In patients with urolithiasis, the incidence of urate stone detection did not depend on the intensity of magnesiumuria but had a direct correlation with the severity of phosphaturia ($r = 0.749; p=0.0127$).

Our data indicates that the influence of phosphate and magnesium excretion on the frequency and risk of urinary stone formation of a particular metabolic type has complex character. The rates of phosphate and magnesium excretion may be used for the prognosis of urinary stone formation of a particular mineral composition and can be applied for the selection of relevant methods of anti-relapse treatment, taking into account any other accompanying metabolic disorders.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817–1823. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x.
2. 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):1304-1311; DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.073.
3. Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The New Epidemiology of Nephrolithiasis. *Adv in Chronic Kidney Dis* Vol 22, No 4 (July), 2015: pp 273-278. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.04.004.
4. 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.
5. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH, Clark PB. Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br J Urol* 1978 Dec;50(7):449-54.
6. Ahmad I, Pansota MS, Tariq M, Tabassum SA. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients. *Pak J Med Sci* 2013;29(6):1363-1366. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.296.4007>;
7. 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.
8. Голованов С.А., Сивков А.В., Дрожжева В.В., Анохин Н.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1): 52 – 57.

9. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D, Ippolito R, Strazzullo P. 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.
10. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013 Feb;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x. Epub 2012 Sep 30.
11. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006 Jun;34(3):193-9. DOI: 10.1007/s00240-006-0042-8
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. [Пер. с англ.] М: Медиа Сфера 1998; 352 с.
13. Bergsland KJ, Coe FL, Gillen DL, Worcester EM. A test of the hypothesis that the collecting duct calcium-sensing receptor limits rise of urine calcium molarity in hypercalciuric calcium kidney stone formers. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(4):F1017-23. doi: 10.1152/ajprenal.00223.2009. Epub 2009 Jul 29.
14. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):2083-92. doi: 10.2215/CJN.11321210.
15. Curhan GC, Taylor EN - 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73(4):489-96. DOI: 10.1038/sj.ki.5002708.
16. Griffith DP. Struvite stones. *Kidney Int* 1978;13:372-82.
17. Riley JM, Kim H, Averch TD, Kim HJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *J Endourol* 2013;27(12):1487-92. doi: 10.1089/end.2013.0173.
18. Guerra A, Meschi T, Allegri F, Prati B, Nouvenne A, Fiaccadori E, Borghi L. Concentrated urine and diluted urine: The effects of citrate and magnesium on the crystallization of calcium oxalate induced in vitro by an oxalate load. *Urol Res* 2006;34:359-64; DOI: 10.1007/s00240-006-0067-z.
19. Jaipakdee S, Prasongwatana V, Premgamone A, Reungjui S, Tosukhowong P, Tungsanga K, et al. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients. *J Med Assoc Thai* 2004;87:255-263.
20. Kato, Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori J, Wada N, Hou K. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 2004;63(1):7-112.
21. Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Fan J, Gottlieb D, Manoharan M, et al. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: Observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis. *Urol Res* 1999;27:117-26.
22. Resnick MI, David Munday D, Boyce WH. Magnesium excretion and calcium oxalate urolithiasis. *Urology* 1982;20(4):385-9. 10.1016/0090-4295(82)90461-7.
23. Schwartz BF, Bruce J, Leslie S, Stoller ML. Rethinking the Role of Urinary Magnesium in Calcium Urolithiasis. *J Endourol* 2001;15(3):233-5. DOI: 10.1089/089277901750161638.
24. Morita N, Moriyama M, Miyazawa K, Tanaka T, Suzuki K. Evolution of strategy to measure urinary supersaturation. *Hinyokika Kiyo* 2011;57(1):35-8.
25. Schmiedl A, Schwille PO. Is magnesium a marker of disordered mineral metabolism in males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis? Observations focussing on fasting magnesuria and magnesemia, protein and other substances in urine and plasma. *Magnes Res* 2003;16(3):192-205.
26. Perinpan M, Ware EB, Smith JA, Turner ST, Kardias SL, Lieske JC. Effect of Demographics on Excretion of Key Urinary Factors Related to Kidney Stone Risk. *Urology* 2015;86(4):690-6. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.012. Epub 2015 Jul 20.
27. Аляев Ю.Г., Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевых камней. *Урология* 2014;(5):35-39.
28. Bonny O, Rubin A, Huang CL, Frawley WH, Pak CY, Moe OW. Mechanism of urinary calcium regulation by urinary magnesium and pH. *Am Soc Nephrol* 2008;19(8):1530-7. doi: 10.1681/ASN.2007091038.
29. Schwartz BF, Bruce J, Leslie S, Stoller ML. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J Endourol* 2001;15(3):233-5. DOI: 10.1089/089277901750161638.
30. Preminger GM, Baker S, Peterson R, Poindexter J, Pak CYC. Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *Lith Stone Dis.* 1989;1:22-25.
31. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magnes Res* 2005;18(2):123-6.
32. Pak CY, Chu S. A simple technique for the determination of urinary state of saturation with respect to brushite. *Invest Urol* 1973;11(3):211-5
33. Голованов С.А., Сивков А.В. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4):28-32.
34. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol* 2015;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029.
35. Tiselius H.G. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis* 2016;44(1):91-100. doi: 10.1007/s00240-015-0840-y.

REFERENCES (8, 12, 27, 33)

8. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Drozhzheva V.V., Anokhin N.V. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie I: vliyanie kaltsiyurii i uri-kurii. [Metabolic risk factors and urinary stone formation the first study: role of calciuria and uricuria]. *Ekspierimetalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(1): 52 - 57. (In Russian)
12. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of Evidence-Based Medicine. [Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovyi dokazatelnoy meditsiny]. [Trans. from angl.]. Moscow: Media Sfera 1998, 352 p. (In Russian)
27. Alyaev Yu.G., Egshatyan L.V., Rapoport L.M., Lartsova E.V. Gormonalno-metabolicheskie narusheniya kak sistemnyiy faktor formirovaniya mochevyih kamney. [Hormonal and metabolic disorders as systemic factor for the formation of uroliths]. *Urologiya* 2014;(5):35-39. (In Russian)
33. Golovanov S.A., Sivkov A.V. Sposobnyi li preparaty magniya snizhat risk retsidivirovaniya mochekamennoy bolezni? [Are medicines containing magnesium able to reduce the risk urolithiasis of recurrence?]. *Ekspierimetalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(4):28-32. (In Russian)