

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-68-80>

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование IX: Особенности литогенеза камней мономинерального и смешанного состава у мужчин и женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Голованов, М.Ю. Просьянников, 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, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Голованов Сергей Алексеевич, sergeygo1124@mail.ru

Аннотация:

Введение. Исследование экскреции литогенных веществ у пациентов с камнями из чистых мономинералов позволяет выявить характерные метаболические изменения, длительное воздействие которых определяет своеобразие патогенетических механизмов формирования мочевых камней, состоящих из чистых минералов. Проблема изучения литогенеза «чистых» (мономинеральных) камней у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) имеет важное клиническое значение, поскольку предполагает существование различных подходов к профилактике и метафилактике уролитиаза у пациентов с «чистыми» камнями и камнями смешанного состава.

Материалы и методы. Обследовали 982 пациентов с мочекаменной болезнью (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет. Из них 837 пациентов (384 мужчины и 453 женщины) имели «чистые» мочевые камни различных типов, представленные одним минералом. Исследовали метаболические показатели экскреции у пациентов мужчин и женщин, имеющих мономинеральные мочевые камни различного химического типа.

Результаты. В оксалатных камнях наиболее активное накопление оксалатного минерального компонента и увеличение доли «чистых» оксалатных камней в 1,25 раза чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин ($p=0,046$). Повышенная экскреция кальция активирует оксалатный литогенез у мужчин, в отличие от женщин, способствуя накоплению веделита в чистых оксалатных камнях. В отличие от женщин, накопление оксалата кальция в камнях у мужчин связано с повышением уровня экскреции мочевой кислоты, фосфатов и отчасти магния ($p<0,01$). В мочекаменных камнях, состоящих из чистой мочевой кислоты и ее дигидрата, камни из чистой мочевой кислоты у женщин встречались чаще в 1,52 раза, чем у мужчин ($p<0,01$), что не зависело от уровня урокозурии. Пациенты с чистыми мочекаменными камнями имели более низкие значения pH утренней мочи, чем больные с чистыми кальций-оксалатными камнями. Накопление мочевой кислоты в камнях до уровня чистых мочекаменных камней сопровождалось в группах мужчин нарастанием фосфатурии ($p=0,021$), а в группах женщин – с ростом индекса массы тела ($p=0,028$). Мужчины со 100%-ными мочекаменными камнями имели более высокие уровни экскреции кальция, мочевой кислоты и фосфатов по сравнению с пациентами женщинами в 1,21 раза, в 1,3 раза и в 1,26 раза соответственно ($p<0,05$). Мочевые камни из карбонатапатита у мужчин и женщин встречались редко. У женщин чаще выявлялись камни смешанного состава с 80-90% карбонатапатита, а у мужчин с 60-70% этого минерала. У мужчин по сравнению с женщинами при накоплении в камнях карбонатапатита наблюдалось нарастание экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния ($p<0,05$). Около 80% камней смешанного состава у мужчин и женщин с МКБ являются чистыми оксалатно-фосфатными биминеральными камнями, состоящими только из карбонатапатита и оксалата. У мужчин, в отличие от женщин, отмечалось преобладание доли оксалата (в 1,24 раза), накопление которого в этих камнях было связано с повышенной экскрецией кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния (в 1,41 раза, в 1,32 раза, в 1,35 раза и в 1,33 раза соответственно ($p<0,05$). Мужчины с оксалатно-фосфатными камнями имели более высокую экскрецию кальция, чем при чистых оксалатных или карбонатапатитных камнях и более низкие значения pH мочи, чем при камнях из карбонатапатита ($p<0,01$). У женщин степень кальциурии не играла большой роли в генезе чистых кальциевых, оксалатных и карбонатапатитных камней. Более важным фактором литогенеза у них являлась щелочная реакция мочи, что приводило к активации карбонатапатитного камнеобразования.

Заключение. Формирование мочевого камня и распределение его минеральных компонентов зависят от взаимодействия различных метаболических факторов. Исследование групп пациентов с камнями из чистого (100%-ного) минерала и больных, имеющих камни смешанного состава, в которых этот минерал является лишь преобладающей частью, позволяет выявить характерные комплексы литогенных метаболических факторов, отличающих эти группы пациентов друг от друга. Такой подход важен как для понимания патогенетических механизмов камнеобразования, так и для выбора направлений эмпирической терапии МКБ и разработки в дальнейшем мер метафилактики, учитывающих также половую принадлежность пациентов.

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

Для цитирования: Голованов С.А., Просьянников М.Ю., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование IX: Особенности литогенеза камней мономинерального и смешанного состава у мужчин и женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(2):68-80; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-68-80>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-68-80>

Metabolic risk factors and urinary stones formation. IX: Lithogenic features of monomineral and mixed stones 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 the Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya street, Moscow, 105425, Russia

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

Summary:

Introduction. The study of lithogenic substances excretion in stone formers with pure monomineral stones allows us to identify characteristic metabolic changes, the long-term effect of which determines the originality of the pathogenetic mechanism features of the formation of urinary stones consisting of pure minerals. The problem of studying lithogenesis of «pure» (monomineral) stones in stone formers is of great clinical importance, since it assumes the existence of various approaches to prevention and metaphylaxis of urolithiasis in patients with «pure» stones and mixed stones.

Materials and methods. We examined 982 patients with urolithiasis (439 men and 543 women aged from 18 to 79 years. Of these, 837 patients (384 men and 453 women) had «pure» urinary stones of various types, represented by one mineral. Metabolic parameters of excretion in patients were studied men and women with monomineral urinary stones of various chemical types.

Results. In oxalate stones, the most active accumulation of the calcium oxalate mineral component and an increase in the number of «pure» oxalate stones by 1.25 times was observed in men than in women ($p=0.046$). Increased calcium excretion activates oxalate lithogenesis in men, as opposed to women, contributing to the accumulation of weddellite in pure oxalate stones. In contrast to women, the accumulation of calcium oxalate in stones in men is associated with increased excretion of uric acid, phosphates, and partly magnesium ($p<0.01$). In uric acid stones consisting of pure uric acid and uric acid dihydrate, pure uric acid stones were 1.52 times more common in women than in men ($p<0.01$), and did not depend on the level of uricosuria. Patients with pure uric acid stones had lower urine pH than patients with pure calcium-oxalate stones. The accumulation of uric acid in stones to the level of pure uric acid stones was accompanied in the groups of men by an increase in phosphaturia ($p=0.021$), and in the groups of women – with an increase in body mass index ($p=0.028$). Men with 100% uric acid stones had higher levels of excretion of calcium, uric acid and phosphates compared to female patients by 1.21 times, 1.3 times and 1.26 times, respectively ($p<0.05$). Urinary stones from pure carbonate apatite were rare in men and women. In women, stones of mixed composition with 80-90% carbonate apatite were more often detected, and in men with 60-70% of this mineral. In men, compared with women, with the accumulation of carbonate apatite in stones, an increase in the excretion of calcium, uric acid, phosphates and magnesium was observed ($p<0.05$). About 80% of mixed stones in stone formers men and women are pure calcium oxalate-phosphate bimineral stones consisting only of carbonate apatite and calcium oxalate. In men, in contrast to women, there was a predominance of calcium oxalate (1.24 times), the accumulation of which in these stones was higher. It is associated with increased excretion of calcium, uric acid, phosphates, and magnesium (1.41-fold, 1.32-fold, 1.35-fold, and 1.33-fold, respectively ($p<0.05$). Men with calcium oxalate-phosphate stones had higher calcium excretion than those with pure calcium oxalate or carbonate apatite stones and lower urine pH values than those with carbonate apatite stones ($p<0.01$). In women, level of calciuria did not play a big role in the genesis of pure calcium oxalate-phosphate, calcium oxalate and carbonate apatite stones. A more important factor in their lithogenesis was the alkaline reaction of urine, which led to the activation of carbonate apatite stone formation.

Conclusion. The formation of urinary stone and the distribution of its mineral components depend on the interaction of various metabolic factors. The study of groups of patients with pure (100%) monomineral stones and patients with stones of mixed composition, in which main mineral is only the predominant part, allows us to identify characteristic complexes of lithogenic metabolic factors that distinguish these groups of patients from each other. This approach is important both for understanding the pathogenetic mechanisms of stone formation, and for choosing the directions of empirical therapy for urolithiasis and developing further metaphylactic measures that also take into account the gender of patients.

Key words: urolithiasis; lithogenesis of monomineral stones; metabolic types of urolithiasis; risk of urolithiasis 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. IX: Lithogenic features of monomineral and mixed stones in men and women. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(2):68-80; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-68-80>

ВВЕДЕНИЕ

Принадлежность мочевого камня к тому или иному метаболическому типу определяется преобладающей долей одного или нескольких компонентов, относящихся к одной группе минералов, поэтому процентное содержание главного минерала может варь-

ировать в широких пределах от 50 до 100% по отношению к другим минералам этого камня. Накопление в мочевом конкременте какой-либо одной из минеральных фаз зависит от влияния определенных факторов, экскретируемых с мочой, известных как метаболические факторы риска мочекаменной болезни (МКБ). ■

Очевидно, что влияние лишь некоторых метаболических факторов риска направляет процесс литогенеза таким образом, что приводит к накоплению в мочевом камне одного из минералов, препятствуя формированию камня смешанного состава с отложением других минеральных фаз. С другой стороны, по-видимому, существует определенный комплекс метаболических факторов, который способствует образованию камней смешанного состава с различными минеральными компонентами.

Мочевой камень, как известно, является результатом длительного влияния измененного химического состава мочи и взаимодействия определенных ее химических компонентов. Исследование метаболических показателей у пациентов с камнями из чистых мономинералов позволяет выявить характерные стойкие нарушения экскреции литогенных веществ. Именно длительное воздействие измененной мочевой экскреции этих веществ и определяет своеобразие патогенетических механизмов формирования мочевых камней, состоящих из чистых минералов.

Проблема изучения литогенеза «чистых» (мономинеральных) камней у пациентов с МКБ имеет важное клиническое значение, поскольку предполагает различные подходы к профилактике и метафилактике МКБ у пациентов с «чистыми» камнями и камнями смешанного состава [1-4].

Как было показано ранее, половая принадлежность пациентов оказывает заметное влияние на активность и характер литогенеза у пациентов с МКБ [5-7]. В связи с этим, в настоящем работе изучали особенности метаболических факторов риска камнеобразования у пациентов мужчин и женщин, страдающих МКБ, камни которых были представлены чистыми мономинералами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использовали набор данных с результатами биохимического анализа сыворотки крови, суточной мочи и данные 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 им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москва. 837 пациентов (384 мужчины и 543 женщины) имели «чистые мочевые камни», представленные одним минералом.

Биохимические исследования мочи, определение минерального состава мочевых камней, классификацию камней по химическому составу проводили как описано нами ранее [5], то есть, по главному преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы), поскольку такая классификация

типов мочевых конкрементов является наиболее распространенной.

Соответственно задачам данного исследования из набора данных были отобраны группы пациентов с оксалатными камнями (215 мужчин, 157 женщин); с моче-кислыми камнями (93 мужчины, 99 женщин); с камнями из карбонатапатита (76 мужчин, 197 женщин); с «кальциевыми» оксалатно-карбонатапатитными камнями смешанного состава (153 мужчины, 189 женщин). В каждой группе метаболического типа камней отдельно для пациентов мужчин и пациентов женщин выделяли подгруппы пациентов с камнями, содержащими 60-70%, 80-90% и 100% главного минерального компонента. В каждой из подгрупп определяли значения экскреции кальция, фосфатов, мочевой кислоты, магния, pH утренней мочи и величину индекса массы тела (ИМТ). Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica v12 и MedCalc v13. С учетом характера распределения данных, отличавшегося от нормального, использовали непараметрические критерии статистики. Полученные числовые данные представлены как средняя арифметическая \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов обоего пола около 80% оксалатных камней были представлены камнями, состоящими на 80-100% из вевеллита и веделлита (рис. 1А). Однако формирование оксалатных камней у мужчин и женщин имело характерные особенности.

Наиболее активное накопление оксалатного минерального компонента в оксалатных камнях наблюдалось у мужчин. Доля 100%-ных камней («чистых оксалатных камней») у них в 1,25 раза превышала этот показатель у женщин ($p=0,046$, χ^2 тест) (рис. 1А).

Формирование чистых 100%-ных оксалатных камней у мужчин не было связано с нарастанием кальциурии: у больных с содержанием в камнях оксалатов в пределах 60-70% уровень кальциурии был даже выше ($6,26 \pm 2,44$ мМ/сут), чем у больных со 100%-ными оксалатными камнями ($5,56 \pm 3,22$ мМ/сут, критерий Колмогорова-Смирнова (K-S), $p < 0,05$; U-критерий Манна-Уитни, $p=0,051$) (рис. 2).

По-видимому, это связано с тем, что группа чистых 100%-ных оксалатных камней является неоднородной, представленной почти на 70% чистым вевеллитом и на 30% смесью вевеллита и веделлита (рис. 1В). Однако у мужчин с чистыми 100%-ными биминеральными оксалатными камнями, состоящими только из вевеллита и веделлита, соотношение компонентов зависело от степени кальциурии (табл. 1).

В таких биминеральных мочевых камнях наблюдалась отчетливая прямая корреляция между кальциурией и накоплением веделлита ($r_s=0,4167$, $p=0,0177$) и,

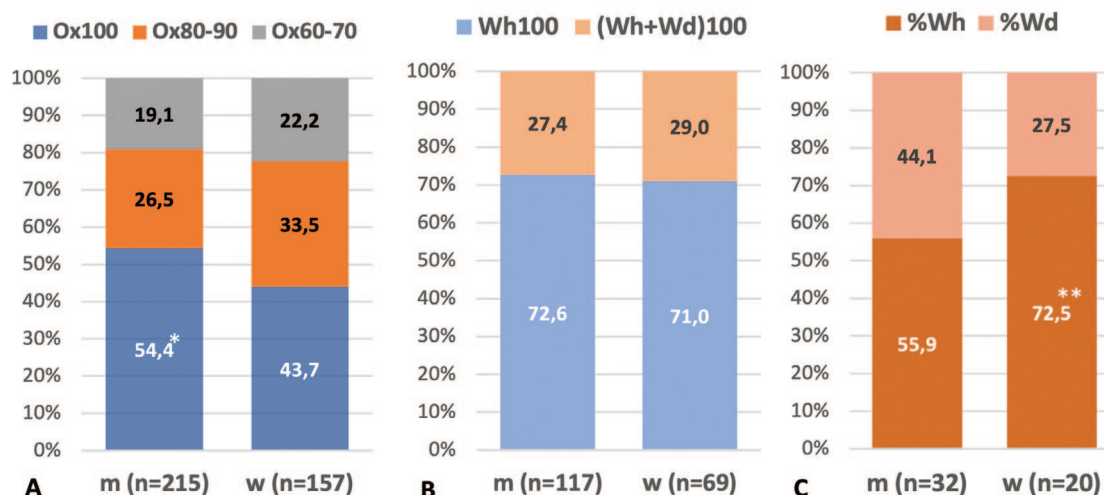


Рис. 1. А – Доля оксалатов в оксалатных камнях у мужчин (m) и женщин (w). Ox100, Ox80-90, Ox60-70 обозначают группы пациентов, камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из оксалата кальция, соответственно; В - Соотношение мономинеральных из вевеллита (Wh100) и биминеральных из вевеллита и ведделлита [(Wh+Wd)100] 100%-ных оксалатных камней у мужчин (m) и женщин (w); С - Соотношение вевеллита (Wh) и ведделлита (Wd) в биминеральных [(Wh+Wd)100] 100%-ных оксалатных камнях у мужчин (m) и женщин (w). *p=0,046 (χ² тест), **p=0,0056 (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами
 Fig. 1. A - The proportion of oxalates in oxalate stones in men (m) and women (w). Oh100, Oh80-90, Oh60-70 denote groups of patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% of calcium oxalate, respectively; B - the ratio of monomineral from whewellite (Wh100) and bimineral from whewellite+weddellite [(Wh+Wd)100] in 100% oxalate stones in men (m) and women (w); C - the ratio of whewellite (Wh) and weddellite (Wd) in bimineral [(Wh+Wd)100] 100% oxalate stones in men (m) and women (w). *p=0.046 (χ² test), **p=0.0056 (Mann-Whitney U-test) when comparing data between men and women

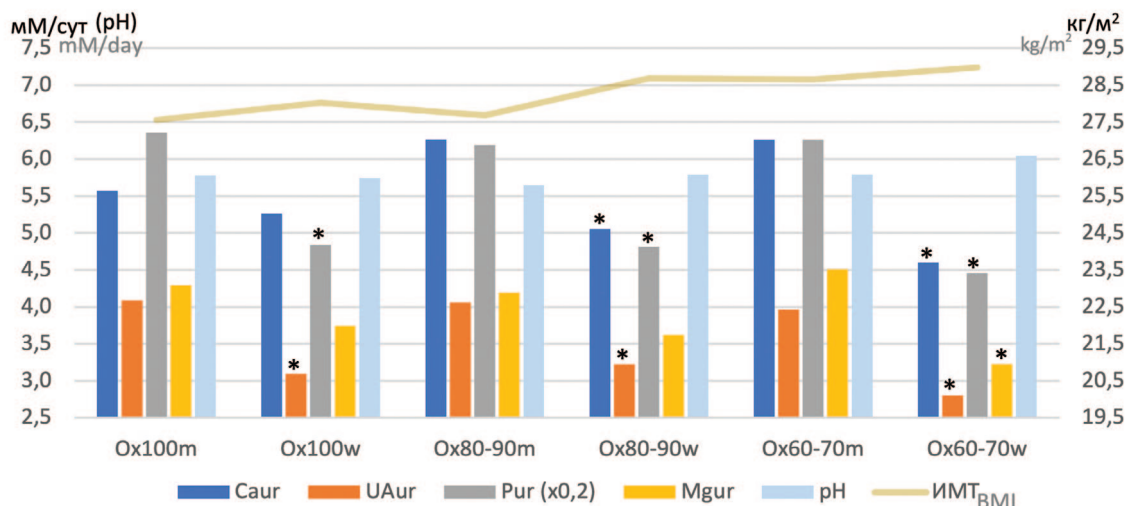


Рис. 2. Доля оксалатного компонента в оксалатных камнях и метаболические показатели у мужчин и женщин. Ox100, Ox80-90, Ox60-70 – группы пациентов мужчин (m) и женщин (w), камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из оксалата кальция, соответственно. CaUr, UAur, Pur, MgUr – показатели экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния, соответственно (мМ/сут); pH – pH утренней мочи; ИМТ – индекс массы тела (кг/м²). *p<0,01 (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами в своей группе
 Fig. 2. The proportion of the oxalate component in oxalate stones and metabolic parameters in men and women. Oh100, Oh80-90, Oh60-70 - groups of male (m) and female (w) patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% calcium oxalate, respectively. CaUr, UAur, Pur, MgUr – urinary excretion of calcium, uric acid, phosphates and magnesium, respectively (mM/day); pH – pH of morning urine; BMI – body mass index (kg/m²). *p<0.01 (Mann-Whitney U-test) when comparing data between men and women in each group

Таблица 1. Корреляция между значениями кальциурии и содержанием вевеллита (Wh) и ведделлита (Wd) в 100%-ных биминеральных кальций-оксалатных мочевых камнях
Table 1. Correlation between calciuria values and whewellite (Wh) and weddellite (Wd) content in 100% bimineral calcium oxalate urinary stones

Параметры Parameters	n	r _s	p
Кальциурия и Wh / Calciuria and Wh	52	-0,3445	0,0124
Кальциурия и Wd / Calciuria and Wd	52	0,3445	0,0124
мужчины / men			
Кальциурия и Wh / Calciuria and Wh	32	-0,4167	0,0177
Кальциурия и Wd / Calciuria and Wd	32	0,4167	0,0177
женщины / women			
Кальциурия и Wh / Calciuria and Wh	20	-0,2099	0,3744
Кальциурия и Wd / Calciuria and Wd	20	0,2099	0,3744

n – число наблюдений; r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – статистический показатель
 n – number of patients; r_s – Spearman's rank correlation coefficient; p – statistical p-value

соответственно, обратная зависимость по отношению к содержанию веделлита ($r_s = -0,4167$, $p = 0,0177$). У пациентов женщин такая зависимость отсутствовала (табл. 1).

Увеличение доли веделлита (Wd) более, чем на 50% в 100%-ных чистых биминеральных (Wh+Wd) оксалатных камнях сопровождалось нарастанием кальциурии, главным образом, у мужчин, в отличие от женщин (табл. 2).

Таким образом, особенностью оксалатного литогенеза у женщин, в отличие от мужчин, следует считать отсутствие заметного влияния нарастающей кальциурии на накопление веделлитного компонента в оксалатных камнях. По-видимому, этим объясняется более низкая (в 1,25 раза) встречаемость у женщин чистых оксалатных камней по сравнению с мужчинами (рис. 1А, $p = 0,046$, χ^2 тест). Очевидно, отсутствие накопления веделлита под влиянием кальциурии ведет к накоплению в биминеральных камнях у женщин веделлита, доля которого в 1,3 раза превышает долю этого минерала у мужчин (рис. 1С, $p = 0,0056$), несмотря

на то, что соотношение биминеральных и мономинеральных камней у пациентов обоего пола было практически одинаковым (рис. 1В).

Особенности оксалатного литогенеза у мужчин и женщин проявлялись различиями в степени влияния метаболических факторов на накопление в камнях кальций-оксалатной минеральной основы (рис. 2). У мужчин накопление оксалата кальция в камнях было связано с повышенным уровнем экскреции мочевой кислоты. Отмечалось превышение этого показателя по сравнению с женщинами в 1,41 раза, в 1,26 раза и в 1,32 раза для групп пациентов с содержанием оксалатов в камнях 60-70%, 80-90% и 100% соответственно ($p < 0,01$, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 2).

Подобная динамика наблюдалась и в отношении экскреции фосфатов, активность экскреции которых у мужчин была выше, чем у женщин в 1,40 раза, в 1,28 раза и в 1,31 раза соответственно группам пациентов с различным содержанием оксалатов в камнях ($p < 0,006$, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 3).

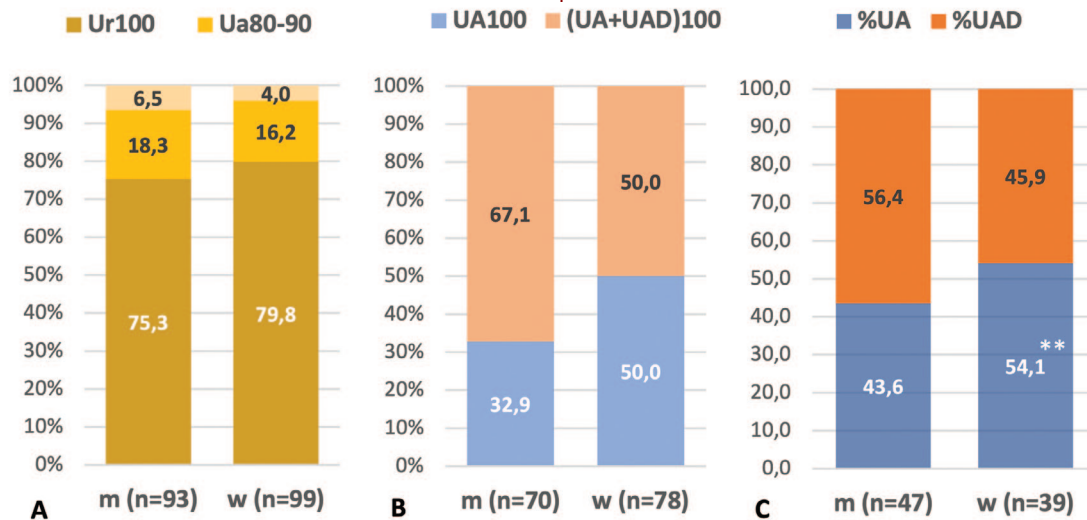


Рис. 3. А - доля уратов в мочеислых камнях у мужчин (m) и женщин (w). Ur100, Ua80-90, Ua60-70 обозначают группы пациентов, камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из мочевой кислоты (UA) и/или ее дигидрата (UAD), соответственно; В - Соотношение мономинеральных (UA100) и биминеральных [(UA+UAD)100] 100%-ных мочеислых камней у мужчин (m) и женщин (w); С - Соотношение мочевой кислоты (UA) и ее дигидрата (UAD) в биминеральных [(UA+UAD)100] 100%-ных мочеислых камнях у мужчин (m) и женщин (w). * $p = 0,035$ (χ^2 тест), ** $p = 0,023$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами

Fig. 3. A - the proportion of urates in uric acid stones in men (m) and women (w). Ur100, Ua80-90, Ua60-70 - groups of patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% of uric acid (UA) with/without uric acid dihydrate (UAD), respectively; B - the ratio of monomineral (UA100) and bimineral [(UA+UAD)100] 100% uric acid stones in men (m) and women (w); C - the ratio of uric acid (UA) and its dihydrate (UAD) in bimineral [(UA+UAD)100] 100% uric acid stones in men (m) and women (w). * $p = 0,035$ (χ^2 test), ** $p = 0,023$ (Mann-Whitney U-test) when comparing data between men and women

Таблица 2. Кальциурия в группах пациентов, имеющих камни из чистого веделлита (гр. 1) и биминеральные камни из веделлита и веделлита с преобладанием доли веделлита более 50% (гр. 2)

Table 2. Calciuria in groups of patients with pure whewellite stones (gr. 1) and bimineral whewellite and weddellite stones with weddellite proportion of more than 50% (gr. 2)

	Гр. 1 (муж+жен) gr 1 (men+women)	Гр. 2 (муж+жен) gr 2 (men+women)	Гр. 1 (муж) gr 1 (men)	Гр. 1 (жен) gr 1 (women)	Гр. 2 (муж) gr 2 (men)	Гр. 2 (жен) gr 2 (women)
Количество (n) / number (n)	134	18	85	14	49	4
Состав камня / stone composition						
Wh, %	100	36,7±7,67	100	35,0±7,60	100	42,5±5,00
Wd, %		63,3±7,67		65,0±7,60		57,5±5,00
Ox, %	100	100	100	100	100	100
Кальций мочи, мМ/сут / Urinary Ca mM/day	5,22±3,02	6,91±3,06	5,26±3,05	7,13±3,22	5,14±3,00	6,12±2,63
p		0,0327		0,0496		0,449

Данные представлены как M±SD. Wh – веделлит, Wd – веделлит, Ox – оксалаты (Wh+Wd). p – показатель достоверности отличия между группами 1 и 2 (U-критерий Манна-Уитни)
Data presented as mean±SD. Abbreviations are: Wh - Whewellite; Wd - Weddellite; Ox - oxalates (Wh+Wd). Significant differences between groups 1 and 2 depicted by p-value (Mann-Whitney U-test)

Динамика экскреции магния была сходна с экскрецией фосфатов. Магнийурия у мужчин была в 1,4 раза выше, чем у женщин ($p < 0,0005$, U-критерий Манна-Уитни) в группах пациентов с минимальным содержанием оксалатного компонента в камнях (60-70%). В группах с высоким процентом оксалата кальция в камнях повышенная экскреция магния у мужчин проявлялась лишь как тенденция (рис. 2). Значения pH утренней мочи не имели связи с различным содержанием оксалата кальция в оксалатных камнях ни у мужчин, ни у женщин.

В отличие от оксалатного литогенеза, при котором 100%-ные камни из оксалата кальция преобладали у мужчин, камни из 100%-ной мочевой кислоты и/или ее дигидрата одинаково часто встречались у мужчин и женщин (в 75% и 80% случаев соответственно) (рис. 3А).

Среди 100%-ных мочекислых камней мономинеральные камни, представленные чистой мочевой кислотой, у женщин встречались в 1,52 раза чаще, чем у мужчин (рис. 3В, $p = 0,035$, χ^2 тест), в отличие от 100%-ных оксалатных камней, где частота встречаемости мономинеральных вевелитных камней у мужчин и женщин была одинаковой (рис. 1В).

В то же время, в биминеральных 100%-ных уратных камнях у женщин, в отличие от мужчин, преобладала чистая мочевая кислота, доля которой была в 1,24 раза превышала долю этой кислоты у мужчин (рис. 3С, $p = 0,023$, U-критерий Манна-Уитни).

Формирование чистых 100%-ных мочекислых камней не зависело от повышенной экскреции мочевой кислоты ни у мужчин, ни у женщин. При этом уровни экскреции мочевой кислоты и кальция не достигали высоких значений (рис. 4).

Пациенты с чистыми мочекислыми камнями имели более низкие значения pH утренней мочи, чем больные с чистыми кальций-оксалатными камнями. У

мужчин эти значения составляли $5,77 \pm 0,62$ vs $5,62 \pm 0,57$, у женщин – $5,74 \pm 0,61$ vs $5,45 \pm 0,48$; ($[M \pm SD]$, U-критерий Манна-Уитни $p = 0,098$ и $p = 0,0022$ соответственно).

Активация литогенеза чистых мочекислых камней у мужчин имела связь с нарастанием фосфатурии. По сравнению с пациентами мужчинами, имевшими камни, состоявшие на 80-90% из мочевой кислоты и ее дигидрата, экскреция фосфатов увеличивалась в 1,27 раза (с $25,3 \pm 8,55$ мМ/сут до $32,1 \pm 10,25$ мМ/сут, $p = 0,021$, U-критерий Манна-Уитни). Влияние кальциурии в формировании чистых 100%-ных мочекислых камней у мужчин проявлялось лишь в виде слабой тенденции. По сравнению с пациентами мужчинами, камни которых состояли на 80-90% из мочевой кислоты, экскреция кальция возрастала с $3,33 \pm 2,33$ мМ/сут до $4,37 \pm 2,58$ мМ/сут ($[M \pm SD]$, ($p = 0,123$, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 4).

У женщин литогенез 100%-ных мочекислых камней зависел от нарастания величины индекса массы тела (ИМТ). При этом у пациентов с камнями, на 80-90% состоявшими из мочевой кислоты и ее дигидрата, величина ИМТ возрастала с $30,2 \pm 4,88$ кг/м² до $33,7 \pm 6,48$ кг/м² в группе больных со 100%-ными мочекислыми камнями ($p = 0,028$, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 4). Другие метаболические факторы мочи не оказывали существенного влияния на накопление до максимума уратного компонента в мочекислых камнях у пациентов женщин.

Среди основных метаболических факторов, которые влияли на формирование 100%-ных мочекислых камней у мужчин, в сравнении с пациентами женщинами, следует отметить увеличение кальциурии в 1,21 раза (с $3,61 \pm 2,71$ мМ/сут до $4,37 \pm 2,58$ мМ/сут), урикурии в 1,30 раза (с $3,10 \pm 1,28$ мМ/сут до $4,037 \pm 1,62$ мМ/сут) и фосфатурии в 1,26 раза (с $25,47 \pm 11,74$ мМ/сут до $32,07 \pm 10,25$ мМ/сут), по сравнению с соответствующими

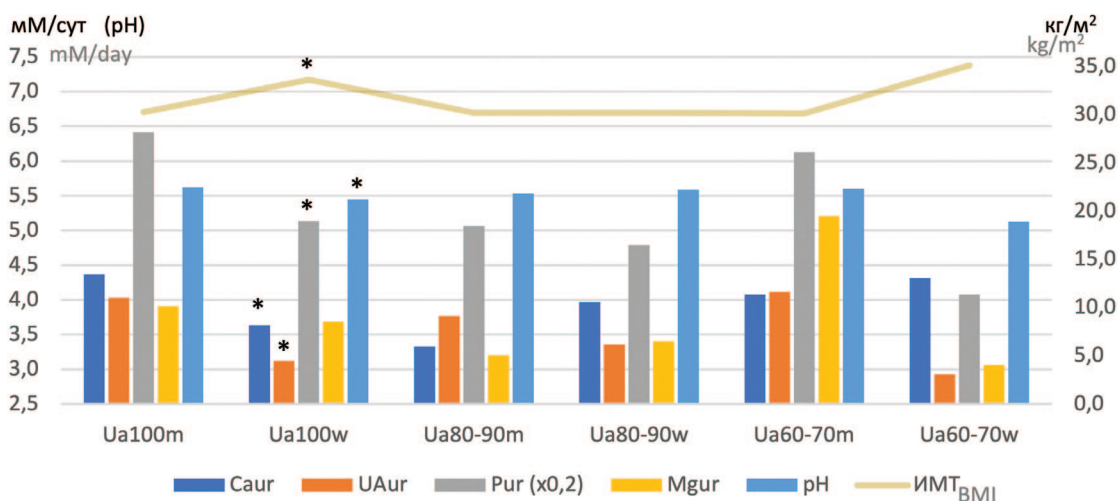


Рис. 4. Доля уратного компонента в мочекислых камнях и метаболические показатели у мужчин и женщин. Ua100, Ua80-90, Ua60-70 – группы пациентов мужчин (m) и женщин (w), камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из мочевой кислоты (UA) и/или ее дигидрата (UAD), соответственно. CaUr, UAur, Pur, MgUr – показатели экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния, соответственно (мМ/сут); pH – pH утренней мочи; ИМТ – индекс массы тела (кг/м²). * $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами в своей группе

Fig. 4. The proportion of the urate component in uric acid stones and metabolic parameters in men and women. Ua100, Ua80-90, Ua60-70 – groups of men (m) and women (w) patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% uric acid (UA) with/without uric acid dihydrate (UAD), respectively. CaUr, UAur, Pur, MgUr – indicators of excretion of calcium, uric acid, phosphates and magnesium, respectively (mM/day); pH – pH of morning urine; BMI – body mass index (kg/m²). * $p < 0.05$ (Mann-Whitney U-test) when comparing data between men and women in each group

показателями у женщин ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 4).

В отличие от кальций-оксалатных и мочекислых камней, которые чаще всего выявлялись как камни, целиком представленные своим основным минеральным компонентом, среди карбонатапатитных камней 100%-ные мочевые камни у мужчин и женщин встречались редко, в 14,5% и 23,4% случаев соответственно (рис. 5А). Следует отметить, что камни из карбонатапатита у женщин встречались в 2,6 раз чаще, чем у мужчин. При этом среди всех карбонатапатитных камней у женщин наблюдалась тенденция к преобладанию камней, содержащих 80-90% карбонатапатита (47,7%, $p = 0,069$, χ^2 тест). У мужчин чаще встречались камни с невысокой долей (60-70%) этого фосфатного минерала (50,0% случаев, $p = 0,0011$, χ^2 тест) (рис. 5А).

Возможно, этим объясняется более заметное влияние метаболических показателей на распределение карбонатапатитного компонента в группах пациентов с содержанием этого минерала 60-70% и 80-90%. Так, у мужчин с камнями на 60-70% из карбонатапатита экскреция кальция, мочевой кислоты и магния была в 1,29 раза, 1,17 раза и 1,41 раза выше, чем у женщин аналогичной группы ($p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) (рис. 6). Более выраженные различия наблюдались при камнях с повышенной долей карбонатапатита, до 80-90%. В этой группе пациентов у мужчин показатели экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния превышали значения экскреции у женщин в 1,45 раза, 1,42 раза, в 1,40 раза и в 1,27 раза соответственно ($p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) (рис. 6). Подобная направленность сдвигов метаболи-

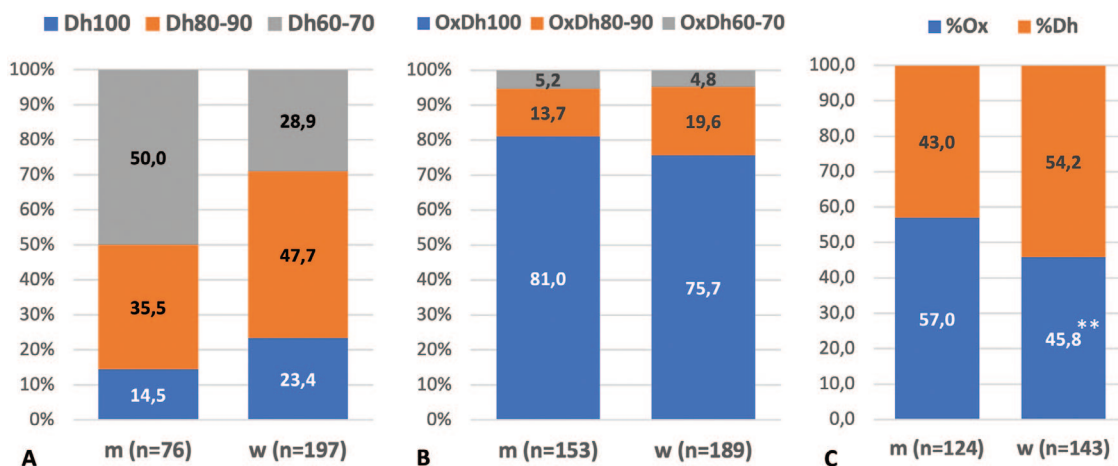


Рис. 5. А - Доля фосфатов в камнях из карбонатапатита (Dh) у мужчин (m) и женщин (w). Dh100, Dh80-90, Dh60-70 обозначают группы пациентов, камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из карбонатапатита, соответственно; В - Доля оксалатно-фосфатного компонента в «кальциевых» оксалатно-карбонатапатитных камнях. OxDh100, OxDh80-90, OxDh60-70 обозначают группы пациентов, камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из оксалата кальция и карбонатапатита (OxDh), соответственно; С - соотношение оксалатного ([Wh+Wd]100) и карбонатапатитного (Dh100) компонентов у мужчин (m) и женщин (w) в «кальциевых» камнях, представленных на 100% этими минералами. * $p = 0,0011$ (χ^2 тест), ** $p = 0,0018$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами

Fig. 5. A - the proportion of phosphates in carbonate apatite (Dahlite) (Dh) stones in men (m) and women (w). Dh100, Dh80-90, Dh60-70 denote groups of patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% carbonate apatite, respectively; B - the proportion of oxalate-phosphate component in «calcium» oxalate-carbonate apatite stones. OxDh100, OxDh80-90, OxDh60-70 denote groups of patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% calcium oxalate and carbonate apatite (OxDh), respectively; C - the ratio of oxalate ([Wh+Wd]100) and carbonate apatite (Dh100) components in 100% «calcium» stones in men (m) and women (w). * $p = 0,0011$ (χ^2 test), ** $p = 0,0018$ (Mann-Whitney U-test) when comparing data between men and women

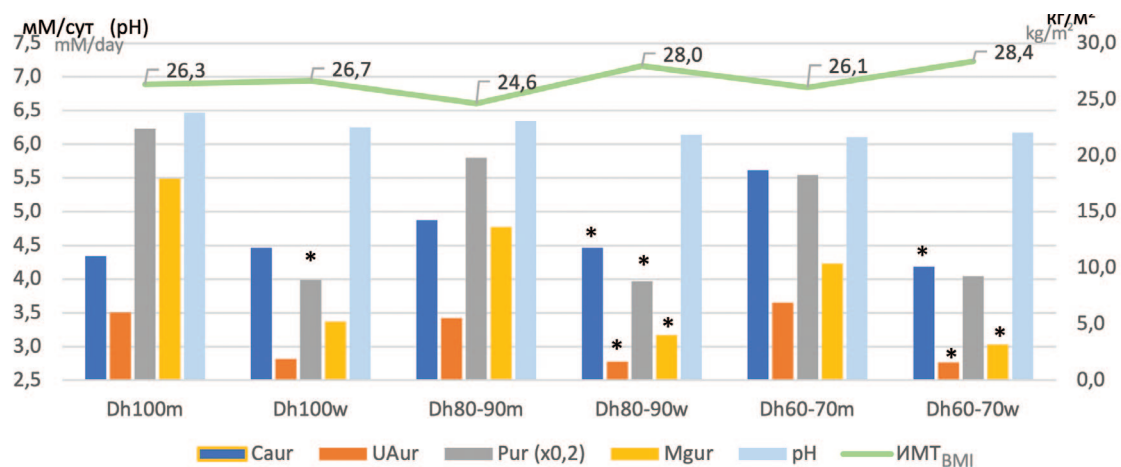


Рис. 6. Доля фосфатного компонента в камнях из карбонатапатита (даллита, Dh) и метаболические показатели у мужчин и женщин. Dh100, Dh80-90, Dh60-70 обозначают группы пациентов, камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из карбонатапатита (Dh), соответственно. CaUr, UAur, Pur, MgUr – показатели экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния, соответственно (мМ/сут); pH – pH утренней мочи; ИМТ – индекс массы тела (кг/м²). * $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами в своей группе

Fig. 6. The proportion of the phosphate component in carbonate apatite (Dallite, Dh) stones and metabolic parameters in men and women. Dh100, Dh80-90, Dh60-70 denote groups of patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% carbonate apatite (Dh), respectively. CaUr, UAur, Pur, MgUr – indicators of excretion of calcium, uric acid, phosphates and magnesium, respectively (mM/day); pH – pH of morning urine; BMI – body mass index (kg/m²). * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-test) when comparing indicators between men and women in their group

ческих показателей наблюдалась у мужчин и женщин в группах со 100%-ными карбонатапатитными камнями, однако такие изменения не имели статистически значимых различий, по-видимому, из-за малого числа наблюдений в группе мужчин.

Как отмечалось, чистые, полностью состоящие из карбонатапатита фосфатные камни встречаются редко (рис. 5А). Чаше встречаются камни смешанного состава, в которых вторым/ другим минералом является оксалат кальция. Такие «кальциевые» камни с преобладанием оксалатно-фосфатного (оксалатно-карбонатапатитного) компонента представляют более 80% всех мочевых камней [6–9].

Анализ показал, что среди оксалатно-фосфатных конкрементов основная доля (75,7%-81,0%) приходится на камни, представленные на 100% двумя минералами – оксалатом кальция (Ох) и карбонатапатитом (Dh, даллитом) (рис. 5В). В таких камнях, у мужчин, в отличие от женщин, наблюдалось более высокое содержание оксалатного компонента (в 1,24 раза, $p=0,0018$, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 5С).

Следует отметить, что более активное накопление у мужчин оксалатов в смешанных 100%-ных оксалатно-фосфатных камнях сопровождалось у мужчин, в отличие от женщин, и более высокой экскрецией кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния – в 1,41 раза, в 1,32 раза, в 1,35 раза и в 1,33 раза, соответственно ($p<0,05$, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 7). Сходные влияния метаболических факторов на накопление оксалатного компонента в камнях мужчин, по сравнению с женщинами, наблюдались в группах пациентов, оксалатно-фосфатные камни которых, содержали меньшую долю этих двух минеральных компонентов (ОхDh80-90, ОхDh60-70) (рис. 7). Однако эти метаболические сдвиги были слабо выражены.

В отличие от женщин, в группе мужчин, камни которых на 100% были оксалатно-фосфатными (ОхDh100m), наблюдалась более высокая кальциурия по сравнению с группой мужчин с чистыми оксалатными камнями (Ох100m, $6,69\pm2,99$ мМ/сут vs $5,57\pm3,22$ мМ/сут), а также по сравнению с группой с чистыми камнями из карбонатапатита (Dh100m) $6,69\pm2,99$ мМ/сут vs $4,34\pm1,88$ мМ/сут, ($p<0,01$) (рис. 8). У женщин таких изменений не наблюдалось. ■

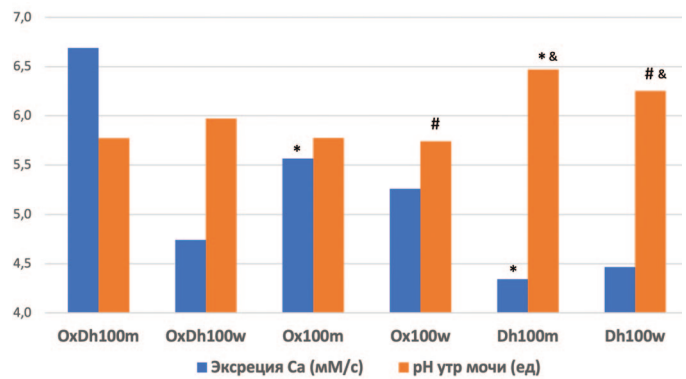


Рис. 8 Кальциурия и pH утренней мочи у пациентов мужчин (m) и женщин (w) с чистыми 100%-ных «кальциевыми» камнями. Указаны группы пациентов, камни которых на 100% состояли из смеси оксалата кальция с карбонатапатитом (OxDh100m, OxDh100w), чистого оксалата кальция (Ox100m, Ox100w) и чистого карбонатапатита (Dh100m, Dh100w) у мужчин (m) и женщин (w) соответственно. * $p<0,01$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами (OxDh100m vs Ox100m; OxDh100m vs Dh100m); # - $p<0,02$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между женщинами (OxDh100w vs Ox100w; OxDh100w vs Dh100w). & - $p<0,01$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между (Ox100m vs Dh100m); (Ox100w vs Dh100w).

Fig. 8 Calciuria and morning urine pH in stone formers men and women with 100% pure «calcium» stones. Designations: OxDh100m, OxDh100w - stone formers with pure 100% «calcium» stones of a mixture of calcium oxalate (Ox) with carbonate apatite (Dh); Ox100m, Ox100w - stone formers with pure calcium oxalate stones; (Dh100m, Dh100w) - stone formers with pure carbonate apatite stone. in men (m) and women (w), respectively. Indicated: * $p<0.01$ (Mann-Whitney U-test) when comparing data between men (OxDh100m vs Ox100m; OxDh100m vs Dh100m); # - $p<0.02$ (Mann-Whitney U-test) when comparing data between women (OxDh100w vs Ox100w; OxDh100w vs Dh100w); & - $p<0.01$ (Mann-Whitney U-test) when comparing data between (Ox100m vs Dh100m); (Ox100w vs Dh100w)

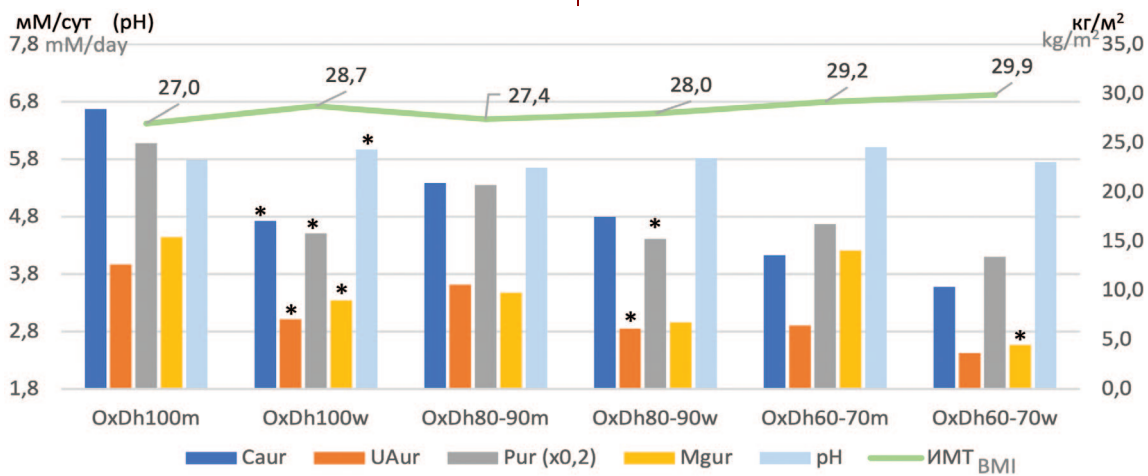


Рис. 7. Доля оксалатно-фосфатного (ОхDh) компонента в «кальциевых» оксалатно-карбонатапатитных камнях и метаболические показатели у мужчин и женщин. ОхDh100, ОхDh80-90, ОхDh60-70 обозначают группы пациентов, камни которых состояли на 100%, 80-90%, 60-70% из оксалата кальция и карбонатапатита (ОхDh), соответственно. CaUr, UAur, Pur, MgUr – показатели экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния, соответственно (мМ/сут); pH – pH утренней мочи; ИМТ – индекс массы тела ($кг/м^2$). * $p<0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами в своей группе Fig. 7. The proportion of oxalate-phosphate (OxDh) component in «calcium» oxalate-carbonate apatite stones and metabolic parameters in men and women. OxDh100, OxDh80-90, OxDh60-70 denote groups of patients whose stones consisted of 100%, 80-90%, 60-70% calcium oxalate and carbonate apatite (OxDh), respectively. CaUr, UAur, Pur, MgUr – indicators of excretion of calcium, uric acid, phosphates and magnesium, respectively (mM/day); pH – pH of morning urine; BMI – body mass index (kg/m^2). * $p<0.05$ (Mann-Whitney U-test) when comparing indicators between men and women in each group

По-видимому, литогенез «чистых» кальциевых камней в определенной мере зависит как от степени кальциурии, так и от кислотности мочи. Для формирования чистых оксалатных камней характерны практически одинаковые значения pH мочи для мужчин и женщин (pH $5,77 \pm 0,625$ и $5,74 \pm 0,613$ соответственно) (рис. 8). Литогенез чистых камней из карбонатапатита протекает в более щелочной моче как у мужчин, так и у женщин (pH $6,47 \pm 0,959$ и $6,25 \pm 0,756$ соответственно ($p < 0,01$), несмотря на достаточно низкую экскрецию кальция с мочой (рис. 8).

Можно полагать, что определенное взаимодействие указанных метаболических факторов способно приводить к образованию чистых кальциевых камней различного типа, состоящих либо только из карбонатапатита, либо из одного оксалата кальция, либо из сочетания этих минералов.

ОБСУЖДЕНИЕ

По своему химическому составу мочевые камни разделяют на несколько типов, каждый из которых отличается по химическому составу и формируется при различных нарушениях физико-химического состава мочи. В клинической практике существует классификация типов мочевых камней по преобладающему минеральному компоненту [10, 11]. Исследование пациентов, камни которых представлены одним минералом («чистые» мочевые камни) позволяет выявить характерные метаболические факторы конкретного типа литогенеза, при котором формируется камень определенного химического состава. Такие данные являются важными для персонализированного подхода к оптимизации противорецидивного лечения МКБ.

Кальций-оксалатные камни, как известно, состоят из двух минералов: моно- и дигидрата оксалата кальция. Исследование чистых кальций-оксалатных камней показало, что накопление того или иного минерала в оксалатных камнях зависит от степени кальциурии.

Анализ кальций-оксалатных камней с различной долей оксалатного компонента позволил выделить факторы, способствующие накоплению этого главного минерала в мочевых камнях и определить характерные особенности оксалатного литогенеза у мужчин и женщин.

По сравнению с пациентами женщинами, у мужчин наблюдалось более частое выявление чистых 100%-ных оксалатных камней, большая часть которых была представлена вевеллитом (70%), а 30% – смесью вевеллита и ведделлита (рис. 1B). При этом у мужчин отмечалась повышенная экскреция мочевой кислоты, что, как известно, способствует активации оксалатного литогенеза [12-16].

Роль экскреции кальция в этих условиях имеет меньшее значение, поскольку у пациентов с камнями, содержащими 60-70% оксалата, уровень кальциурии был даже выше, чем у пациентов мужчин со 100%-ными оксалатными камнями. Результаты исследования D. Scholz и соавт. также свидетельствуют о том, что 100%-ные оксалатные камни чаще обнаруживаются у мужчин, чем у женщин, и это соответствует более низкому уровню кальциурии, в отличие от пациентов с камнями, содержащими менее 100% оксалатного компонента [17].

Подобные результаты получены в работе S. Ohman и соавт., в которой было показано, что у пациентов мужчин с оксалатно-фосфатными камнями при постепенном снижении доли фосфатов и соответствующем росте доли оксалатов в камнях почти до 100% происходит снижение экскреции кальция [18]. Эти результаты, сходные с нашими, по-видимому, также связаны с высокой долей в камнях вевеллитного компонента, содержание которого у мужчин достигает 80%. Более детальному выяснению роли кальциурии в генезе кальций-оксалатных камней была посвящена работа J.E. Brinkman и соавт. [4]. Ее авторы отметили более высокую частоту гиперкальциурии у пациентов с чистыми ведделлитными, в отличие от пациентов с чистыми вевеллитными камнями.

Такая связь была прослежена нами в настоящей работе при анализе биминеральных оксалатных камней, полностью состоящих из вевеллита с ведделлитом. Наблюдалась отчетливая прямая корреляция между кальциурией и накоплением в камнях ведделлита ($r=0,4167$, $p=0,0177$) и, соответственно, обратная зависимость по отношению к содержанию вевеллита ($r=-0,4167$, $p=0,0177$). У пациентов женщин такая зависимость отсутствовала. Увеличение доли ведделлита более, чем на 50% в 100%-ных биминеральных камнях (из вевеллита и ведделлита) сопровождалось нарастанием кальциурии у мужчин до $7,13 \pm 3,22$ ммоль/сут, в отличие от женщин.

Кальций-оксалатные кристаллы в мочевых камнях существуют в виде двух молекулярных форм: вевеллита (whewellite, calcium oxalate monohydrate, COM) и ведделлита (weddelite, calcium oxalate dihydrate, COD). Молекула COD является нестабильной и при определенных условиях превращается в более стабильную форму – COM [19]. Как полагают, две разные формы оксалатных кристаллов в мочевых камнях возникают и формируются при участии различных механизмов литогенеза [20, 21].

Образование вевеллита (COM) обычно связано с различными типами гипероксалурии [22], в то время как формирование ведделлита (COD) наблюдается при повышенной экскреции кальция, характерной для таких заболеваний и синдромов, как гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, метастатическое поражение

костной ткани, саркоидоз, миелома и некоторых других [23, 24].

В работе А. Guerra и соавт. показано, что у пациентов с чистыми оксалатными камнями увеличение соотношения ведделлит/вевеллит (COD/COM) в камнях выше 0,25 сопровождается нарастанием экскреции кальция, фосфатов, магния и более высокой частотой выявления гиперкальциурии [3]. То же наблюдалось в нашем исследовании у мужчин с биминеральными оксалатными камнями (Wh+Wd)100%, которые имели более высокий коэффициент COD/COM и более высокую экскрецию фосфатов по сравнению с женщинами. Высокое соотношение COD/COM у мужчин также коррелировало с более выраженной у них гиперкальциурией, в отличие от женщин (табл. 2).

Можно полагать, что гиперкальциурия приводит к более активному оксалатному литогенезу у мужчин, в отличие от женщин, активируя накопление ведделита в чистых оксалатных камнях (рис.1 А, С). Поэтому выявление у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом преобладания COM или COD в камнях может указывать на длительное воздействие определенных метаболических факторов литогенеза, на устранение или ослабления влияния которых должна быть направлена соответствующая терапия.

Роль кальциурии в оксалатном литогенезе подтверждается другими нашими результатами при исследовании «кальциевых» оксалатно-карбонатапатитных камней с различной долей содержания этих компонентов. У пациентов мужчин со смешанными оксалатно-фосфатными (СаОх-СаР) камнями нами отмечена более высокая кальциурия, чем у больных с чистыми кальций-оксалатными (СаОх) или кальций-фосфатными (СаР) камнями.

Снижение доли фосфатов в смешанных СаОх-СаР камнях и относительное увеличение доли СаОх сопровождалось снижением экскреции кальция, что было описано в работах [18, 25, 26]. Полагают, что присутствие COD в смешанных СаОх-СаР камнях в сочетании с повышенной экскрецией кальция и фосфатов при этом способствует увеличению скорости роста камней, благодаря наличию между кристаллами COD более широких пространств, в которых происходит отложение минеральных СаР компонентов [27].

Таким образом, высокий уровень гиперкальциурии у мужчин может указывать на преимущественное формирование смешанных СаОх-СаР камней, склонных к более быстрому росту, чем чистые СаОх камни, для которых характерна умеренно выраженная кальциурия. У пациентов женщин подобная связь не проявлялась.

Карбонатапатитные камни, как было показано нами, преимущественно выявлялись у женщин (72,2%), чем у мужчин (27,8%), что соответствует данным других авторов [4, 12, 18]. Формирование чистых карбо-

натапатитных камней у мужчин и женщин в меньшей степени зависело от повышенной экскреции кальция, но значительно большее влияние на него оказывали щелочные значения мочи. Это также отмечалось в исследованиях общей группы пациентов обоих полов с чистыми камнями из карбонатапатита [4, 11] или с камнями, представленными карбонатапатитом более, чем на 75% [17]. Нами показано, что кальций-фосфатный литогенез у женщин протекает более активно, что проявляется увеличением в 1,42 раза доли камней, обогащенных на 80-100% карбонатапатитом, по сравнению с мужчинами. При этом экскреция кальция, мочевой кислоты и магния у женщин не отличалась от группы мужчин, а уровень фосфатурии был даже ниже. Защелачивание мочи можно считать очевидным фактором фосфатного литогенеза у мужчин и женщин. Однако, механизмы более активного формирования фосфатных камней у женщин требуют дальнейшего изучения. Чистые кальций-фосфатные камни встречаются значительно реже, чем смешанные кальциевые оксалатно-фосфатные камни, которые, очевидно, имеют более важное значение для клинической практики.

Редкая встречаемость чистых кальций-фосфатных мочевых камней, очевидно, связана с тем, что кристаллы фосфата кальция почти всегда связаны с другими типами кристаллов [28]. Известна важная роль кристаллов апатита (фосфата кальция) в инициации отложения на своей поверхности кристаллов оксалата кальция с дальнейшим формированием бляшек (пробок) Рэндалла как основы для роста кальций-оксалатных камней [29].

В нашем исследовании в группе карбонатапатитных камней 100%-ные мочевые камни встречались редко: – в 14,5% у мужчин и в 23,4% у женщин. Гораздо чаще встречались 100% оксалатно-фосфатные камни в группе смешанных кальциевых камней – 81,0% у мужчин и 75,7% у женщин.

По-видимому, присутствие фосфатов усиливает литогенез оксалатно-фосфатных смешанных кальциевых камней, на который также оказывает влияние повышенная экскреция кальция. Отсюда, противорецидивное лечение оксалатно-фосфатных камней должно быть направлено в первую очередь на устранение гиперкальциурии и других нарушений экскреции литогенных факторов (фосфатов, мочевой кислоты, магния).

В отличие от камней из карбонатапатита, камни из 100%-ной мочевой кислоты и/или ее дигидрата встречались у мужчин и женщин часто (в 75% и 80% случаев соответственно). Формирование чистых 100%-ных мочекислых камней не зависело от повышенной экскреции мочевой кислоты ни у мужчин, ни у женщин.

В нашем исследовании все пациенты мужчины и женщины с камнями из чистой мочевой кислоты ■

имели более низкую экскрецию кальция и значения рН мочи, по сравнению с пациентами со 100%-ными оксалатными камнями ($p < 0,0001$; $p < 0,001$ соответственно). Это также было показано F.C. Torricelli и соавт. при исследовании пациентов с оксалатными и мочекислыми камнями, классифицированными по преобладающему компоненту [12]. Аналогичные данные были представлены К. Sakhaee и соавт. при исследовании пациентов с «чистыми» мочекислыми и оксалатными камнями [33]. Обе работы указывают на отсутствие повышенной экскреции кальция и мочевой кислоты при мочекислым уролитиазом, что было отмечено также в нашем исследовании.

Полагают, что низкие значения рН мочи играют более важную роль в преципитации мочевой кислоты и формировании мочекислых камней, нежели избыточная концентрация мочевой кислоты в моче [30-33]. Активация литогенеза чистых мочекислых камней среди мужчин имела связь с нарастанием фосфатурии, а в группе женщин – с ростом ИМТ. Особенностью формирования 100%-ных мочекислых камней у мужчин, по сравнению с пациентами женщинами, являются более высокие уровни экскреции кальция, мочевой кислоты и фосфатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление в мочевых камнях одного из минералов зависит от воздействия определенных метаболических факторов и от половой принадлежности пациентов с МКБ.

В оксалатных камнях наиболее активное накопление оксалатного минерального компонента наблюдается у мужчин, у которых доля «чистых» оксалатных камней заметно превышала этот показатель у женщин, хотя связи с повышенной экскрецией кальция обнаружено не было. Однако гиперкальциурия может активировать оксалатный литогенез у мужчин, в отличие от женщин, способствуя накоплению вейделлита в чистых оксалатных камнях. Поэтому выявление у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом преобладания вейделлита в камнях может указывать на длительное воздействие такого литогенного фактора, как гиперкальциурия, на устранение или ослабление влияния которой должна быть направлена соответствующая терапия. В отличие от женщин, накопление оксалата кальция в камнях у мужчин было связано с повышенным уровнем экскреции мочевой кислоты, фосфатов и отчасти магния.

В мочекислых камнях, состоящих из чистой мочевой кислоты и ее дигидрата, камни из чистой мочевой кислоты у женщин встречались в 1,52 раза чаще, чем у мужчин, однако связи с уровнем экскреции мочевой кислоты обнаружено не было. Пациенты с чистыми мочекислыми камнями имели более низкие

значения рН утренней мочи, чем больные с чистыми кальций-оксалатными камнями. Накопление мочевой кислоты в камнях до уровня чистых мочекислых камней сопровождалось в группах мужчин нарастанием фосфатурии, а в группах женщин – ростом ИМТ. Мужчины со 100%-ными мочекислыми камнями имели более высокие уровни экскреции кальция, мочевой кислоты и фосфатов, по сравнению с пациентами женщинами.

Среди фосфатных камней 100%-ные карбонатапатитные мочевые камни у мужчин и женщин встречались редко. У женщин чаще выявлялись камни смешанного состава с 80-90% карбонатапатита, а у мужчин с 60-70% этого минерала. У мужчин, по сравнению с женщинами, при накоплении в камнях карбонатапатита наблюдалось нарастание экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния.

Около 80% камней смешанного состава у мужчин и женщин с МКБ являлись чистыми оксалатно-фосфатными биминеральными камнями, состоящими только из карбонатапатита и оксалата. У мужчин отмечалось преобладание доли оксалата, накопление которого в таких камнях было связано с повышенной экскрецией кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния, в отличие от женщин. Мужчины с оксалатно-фосфатными камнями имели более высокую экскрецию кальция, чем при чистых оксалатных или карбонатапатитных камнях и более низкие значения рН мочи, чем при камнях из карбонатапатита. У женщин степень кальциурии не играет большой роли в генезе чистых кальциевых, оксалатных и карбонатапатитных камней. Более важным фактором литогенеза у них является щелочная реакция мочи, что приводило к активации карбонатапатитного камнеобразования.

Формирование мочевого камня и распределение его минеральных компонентов зависят от взаимодействия различных метаболических факторов. Исследование групп пациентов с камнями из чистого (100%-ного) минерала и больных, имеющих камни смешанного состава, в которых этот минерал является лишь преобладающей частью, позволяет выявить характерные комплексы литогенных метаболических факторов, отличающих эти группы пациентов друг от друга. Такой подход важен как для понимания патогенетических механизмов камнеобразования, так и для выбора направлений эмпирической терапии МКБ и разработки в дальнейшем мер метафилактики, учитывающих также половую принадлежность пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM Jr. Abnormalities of 24-hour urine composition in first-time and recurrent stone-formers. *Urology* 2012;80(4):776-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.06.034>.
2. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
3. Guerra A, Ticinesi A, Allegri F, Pinelli S, Aloe R, Meschi T. Idiopathic calcium nephrolithiasis with pure calcium oxalate composition: clinical correlates of the calcium oxalate dihydrate/monohydrate (COD/COM) stone ratio. *Urolithiasis* 2020;48(3):271-9. <https://doi.org/10.1007/s00240-019-01156-8>.
4. Brinkman JE, Large T, Nottingham CU, Stoughton C, Krambeck AE. Clinical and metabolic correlates of pure stone subtypes. *J Endourol* 2021;35(10):1555-1562. <https://doi.org/10.1089/end.2020.1035>.
5. Голованов С.А., Просьянников 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):80-9 [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: calculuria lithogenic features in men and women. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):80-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>.
6. Голованов С.А., Просьянников М.Ю., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VII: Литогенные свойства урикозурии у мужчин и женщин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(3):154-64 [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. VII: uricosuria lithogenic features in men and women. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):154-64. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-154-164>.
7. Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе. Исследование I. Сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):27-32. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Dzeranov N.K., Yanenko E.K., Drojjeva V.V. Moscow region metabolic types of urolithiasis occurrence: comparative analysis for 1990–2000 period. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2010;(3):27-32. (In Russian)].
8. Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе. Исследование II. Сравнительный анализ за период с 2005 по 2009 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(1):34-38. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Dzeranov N.K., Yanenko E.K., Drojjeva V.V. Occurrence of Urolithiasis Metabolic types in Moscow Region. Research II. Comparative Analysis for 2005-2009 period. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2011;(1):34-38. (In Russian)].
9. 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. <https://doi.org/10.2215/CJN.05660614>.
10. Yang X, Zhang C, Qi S, Zhang Z, Shi Q, Liu C, et al. Multivariate analyses of urinary calculi composition: a 13-year single-center study. *J Clin Lab Anal* 2016;30(6):873-9. <https://doi.org/10.1002/jcla>.
11. Moreira DM, Friedlander JJ, Hartman C, Elsamra SE, Smith AD, Okeke Z. Differences in 24-hour urine composition between apatite and brushite stone formers. *Urology* 2013;82(4):768-72. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.04.025>.
12. 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. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0769>.
13. Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB, Tembe V. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;149(4):926-9. <https://doi.org/10.3181/00379727-149-38928>.
14. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;149(4):930-2. <https://doi.org/10.3181/00379727-149-38929>.
15. Zerwekh JE, Holt K, Pak CY. Natural urinary macromolecular inhibitors: attenuation of inhibitory activity by urate salGroverts. *Kidney Int* 1983;23(6):838-41. <https://doi.org/10.1038/ki.1983.103>.
16. 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):271-8. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(03](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(03)
17. Scholz D, Schwille PO, Ulbrich D, Bausch WM, Sigel A. Composition of renal stones and their frequency in a stone clinic: relationship to parameters of mineral metabolism in serum and urine. *Urol Res* 1979;7(3):161-70. <https://doi.org/10.1007/BF00257201.9>.
18. Ohman S, Larsson L, Tiselius HG. Clinical significance of phosphate in calcium oxalate renal stones. *Ann Clin Biochem* 1992;29(Pt 1):59-63. <https://doi.org/10.1177/000456329202900108>. PMID: 1536527.
19. Conti C, Casati M, Colombo C, Realini M, Brambilla L, Zerbi G. Phase transformation of calcium oxalate dihydrate-monohydrate: effects of relative humidity and new spectroscopic data. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2014;128:413-9. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.02.182>.
20. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;12(2-3):e86-96.
21. Daudon M, Réveillaud RJ. Whewellite et weddellite: vers des étiopathogénies différentes. Intérêt du typage morphologique des calculs [Whewellite and weddellite: toward a different etiopathogenesis. The significance of morphological typing of calculi]. *Nephrologie* 1984;5(5):195-201.
22. Daudon M, Bazin D, André G, Jungers P, Cousson A, Chevallier P, et al. Examination of whewellite kidney stones by scanning electron microscopy and powder neutron diffraction techniques. *J Appl Cryst* 2009;42:109-15.
23. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 1993;7(3):1081-104.
24. Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. *Urol Clin North Am* 2007;34(3):323-34. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.04.009>.
25. Murayama T, Sakai N, Yamada T, Takano T. Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis: a study in outpatients. *Int J Urol* 2001;8(10):525-31.
26. Murayama T, Sakai N, Takano T, Yamada T. Role of the urinary calcium in the growth of calcium stone. *Hinyokika Kyo* 2004;50(7):451-5.
27. Pierratos AE, Khalaff H, Cheng PT, Psihramis K, Jewett MA. Clinical and biochemical differences in patients with pure calcium oxalate monohydrate and calcium oxalate dihydrate kidney stones. *J Urol* 1994;151(3):571-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35017-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35017-6).
28. Khan SR, Hackett RL. Identification of urinary stone and sediment crystals by scanning electron microscopy and x-ray microanalysis. *J Urol* 1986;135(4):818-25. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)45868-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45868-x).
29. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
30. Pak CY, Moe OW, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR. Physicochemical metabolic characteristics for calcium oxalate stone formation in patients with gouty diathesis. *J Urol* 2005;173(5):1606-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000154611.64362.66>.
31. Pak CY, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhaee K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology* 2002;60(5):789-94. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01908-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01908-8).
32. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60(2):757-61.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060002757.x>.

33. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for

normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62(3):971-9.

<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00508.x>.

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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636685, <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Просьянников М.Ю. – д.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; 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 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. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 12.04.24

Результаты рецензирования: 11.05.24

Исправления получены: 17.05.24

Принята к публикации: 30.05.24

Information about authors:

Golovanov S.A. – Dr. Sci., 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 Author ID 636685, <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Prosyannikov M.Yu. – Dr. Sci., 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. 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 696724

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%
 Voytko 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. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 12.04.24

Peer review: 11.05.24

Corrections received: 17.05.24

Accepted for publication: 30.05.24