

Фракционная экскреция натрия и литогенные субстанции в моче у детей с уролитиазом

А.М. Мазо¹, А.И. Акопян¹, С.Н. Зоркин¹, Е.М. Васильева¹, Н.А. Маянский¹,
Р.М. Закалюкин², А.Н. Цыгин¹

¹ Национальный центр здоровья детей РАМН

² Институт кристаллографии РАН

Fractional excretion of sodium and urine lithogenic factors in children with urolithiasis

A.M. Mazo, A.I. Akopyan, S.N. Zorkin, E.M. Vasiljeva, N.A. Mayanskiy,
R.M. Zcalucin, A.N. Tsygin

Ключевые слова: уролитиаз, фракционная экскреция натрия, состав конкрементов

Целью данной работы являлось исследование фракционной экскреции натрия и других электролитов у детей с уролитиазом и соматически здоровых детей. В исследование было включено 66 детей: 40 детей с уролитиазом (28 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 7 месяцев до 16 лет (в среднем $6,9 \pm 4,9$ года) и 26 соматически здоровых детей (16 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 16 лет (в среднем $7,3 \pm 5,0$ года). Все дети находились на одинаковой диете с содержанием соли не более 3 г/сут. Состав камней был исследован методом рентгенофазового анализа на дифрактометре Shimadzu XRD-6000. Биохимический анализ крови с определением креатинина, кальция, мочевой кислоты, фосфора, магния, натрия, калия и вторая утренняя порция мочи с определением креатинина, кальция, мочевой кислоты, фосфора, магния, натрия, калия и оксалатов были исследованы у 66 детей.

Метаболические нарушения выявлены у 35% детей, при этом только у 10% была выявлена гиперкальциурия. В составе почечных конкрементов преобладали кальций-оксалатные камни (61%). Выявлено достоверное повышение фракционной экскреции натрия у детей с уролитиазом по сравнению со здоровыми ($0,88 \pm 1,05\%$ и $0,31 \pm 0,20\%$, $p < 0,01$), при этом фракционная экскреция натрия не зависела от состава конкрементов. Была получена прямая корреляция между фракционной экскрецией натрия и экскрецией оксалатов только в группе детей с уролитиазом ($r = 0,62$, $p < 0,01$). Корреляции между экскрецией натрия и кальция ни в одной группе найдено не было.

Учитывая значимость натриуреза в формировании камней, мы рекомендуем низкосолеую диету для предотвращения рецидивов уролитиаза.

The aim of the study was to investigate the fractional excretion of sodium and other electrolytes in children with urolithiasis compared to healthy children. The study included 66 children: 40 of them had urolithiasis (28 boys and 12 girls) from 7 months to 16 years old (mean $6,9 \pm 4,9$ years) and 26 healthy children (16 boys and 12 girls) from 6 months to 16 years old (mean $7,3 \pm 5,0$ years old). All children got the same diet with a salt content below 3 g/day. Stone samples (30) were examined by X-ray diffraction method using a Shimadzu XRD-6000 diffractometer. Spot urine samples and serum specimens were analyzed for sodium, potassium, calcium, phosphate, magnesium, uric acid, creatinine and urine oxalate levels.

Metabolic disorders were revealed in 35% of children, hypercalciuria was found only in 10% of children. The most common stone component was calcium oxalate (61%). We found that the fractional excretion of sodium was significantly increased in children with nephrolithiasis compared to healthy children ($0,88 \pm 1,05\%$ vs $0,31 \pm 0,20\%$, $p < 0,01$). The fractional excretion of sodium did not depend on stone composition. A strong correlation between the fractional excretion of sodium and excretion of oxalate was revealed in children with nephrolithiasis only ($r = 0,62$, $p < 0,01$). No correlation between the fractional excretion of sodium and excretion of calcium was revealed in any group of children.

Due to importance of the sodium excretion in stone formation we recommend to reduce salt intake for preventing stone recurrence in children.

Key words: urolithiasis, fractional excretion of sodium, stone composition

Введение

Уролитиаз встречается повсеместно, но с неодинаковой частотой в различных географических районах. В Европе заболеваемость уролитиазом составляет 1–2 ребенка на 1 000 000 человек населения ежегодно. Высокая частота уролитиаза отмечается в регионах с жарким климатом (Индия, Китай, Ближний Восток, Средняя Азия, Кавказ, Латинская

Америка, Австралия), достигая 20% в Саудовской Аравии. Почечно-мочеточниковые камни, в основном оксалаты кальция и фосфаты, чаще всего встречаются в экономически развитых странах, в то время как мочепузырные камни, состоящие из уратов аммония и оксалата кальция, широко распространены в Азии.

У детей камни встречаются в любом возрасте: от новорожденных до подростков. В последние десятилетия частота уролитиаза у детей увеличивается как следствие изменения

Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2/62, НЦЗД РАМН
Телефон: (499) 134-04-49. Мазо Александра Михайловна
E-mail: sasha.mazo@gmail.com

условий жизни (гиподинамия, увеличение количества белковой пищи) [20].

Постоянно увеличивается частота встречаемости оксалатно-кальциевых и фосфатно-кальциевых камней, даже в восточном полушарии, где традиционно на первом месте были уратные камни. Последние эпидемиологические исследования в разных странах показали, что оксалатно-кальциевые камни составляют 60–90% камней у детей, затем идут фосфаты кальция (10–20%), струвиты (1–14%), ураты (5–10%), цистиновые (1–5%) и смешанные или другие (4%) [10, 17, 20].

Уролитиаз у детей может приводить к хронической почечной недостаточности и летальному исходу, особенно при рецидивирующем течении.

Хотя за последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении этиологии, патофизиологии, лечении и профилактике уролитиаза, многие аспекты остаются неясными.

Существует три основные причины камнеобразования: суперсатурация камнеобразующих веществ, наличие химических или физических свойств мочи, которые облегчают образование камней, недостаток ингибиторов камнеобразования (цитрат, уропонтин, нефрокальцин, пирофосфат, магний) [2, 10].

В отличие от ситуации у взрослых с уролитиазом у детей в большом количестве случаев обнаруживают метаболические нарушения. Метаболические нарушения составляют от 25 до 96% этиологических факторов у детей с уролитиазом в западных странах [8]. Моногенные заболевания, приводящие к врожденным нарушениям метаболизма, играют значительную роль. Найдены мутации при аутосомно-доминантной гипокальциемической гиперкальциурии, семейной гипомагниемии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом, болезни Дента, синдроме Лоу, первичной гипероксалурии 1-го и 2-го типов, цистинурии, синдроме Леш-Найена, ксантинурии, дистальном тубулярном ацидозе. Полигенные нарушения также играют значительную роль в уролитиазе, хотя они мало изучены. Предполагается полигенное наследование при идиопатической гиперкальциурии [6, 8]. Большое значение в последнее время уделяется функции почечных канальцев при уролитиазе, а именно нарушению экскреции ионов, способствующих камнеобразованию. Активно изучается роль натрия и калия при гиперкальциурии. В нескольких исследованиях показано, что между экскрецией кальция и экскрецией натрия существует прямая зависимость, а экскрецией калия – обратная зависимость [13, 15]. При этом существуют противоречивые сведения о зависимости экскреции натрия, калия и кальция у детей в отсутствие гиперкальциурии [9, 13, 14]. Также было выявлено, что диета с повышенным содержанием натрия способствует гиперкальциурии и что люди с гиперкальциурией склонны к такой диете [11, 16]. Предполагают, что повышение экскреции кальция вызвано натрийиндуцированным увеличением объема экстрацеллюлярной жидкости, приводящей к ингибции реабсорбции кальция в нефроне [8].

Фракционные экскреции солей в зависимости от состава камней у детей не исследовались. Поэтому целью данной работы является исследование фракционной экскреции натрия и других электролитов у детей с уролитиазом и соматически здоровых детей, находящихся на одинаковой диете.

Пациенты и методы

В исследование было включено 66 детей: 40 детей с уролитиазом (28 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 7 месяцев до 16 лет (в среднем $6,9 \pm 4,9$ года) и 26 соматически здоровых детей (16 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 16 лет (в среднем $7,3 \pm 5,0$ года), сходных по возрастному составу с основной группой. Все дети находились на одинаковой диете с содержанием соли не более 3 г/сут, матери детей, находящихся на грудном вскармливании, также придерживались этой диеты. Дети, включенные в исследование, находились в режиме свободного потребления жидкости, составлявшей не менее 1 л/м²/сут. Было получено 30 образцов камней от 28 пациентов: путем дистанционной литотрипсии (87%), открытого оперативного вмешательства (6,5%), цистоскопической экстракции (6,5%). Состав камней был исследован методом рентгенофазового анализа на дифрактометре Shimadzu XRD-6000. Биохимический анализ крови и вторая утренняя порция мочи была исследована у 66 детей. В крови и моче определяли калий и натрий методом пламенной фотометрии и ионоселективным методом, кальций – калориметрическим методом с орсинидазой-3, фосфаты – фосфо-молибдатным ультрафиолетовым методом, креатинин – методом Яффе, мочевую кислоту – уриазным методом, магний – калориметрическим методом с кальмагитом. В моче определяли оксалаты энзиматическим методом. Кальций-креатининовый коэффициент, оксалат-креатининовый коэффициент, фосфорно-креатининовый коэффициент, урат-креатининовый коэффициент, магний-креатининовый коэффициент оценивались, согласно нормативам (табл. 1). Поскольку данные нормативы не получили пока широкого распространения в России, мы считаем важным привести их полностью. Фракционные экскреции натрия, калия, фосфора, магния, мочевой кислоты рассчитывались по стандартным формулам: $FE_x = (U_x/U_{cr}) / (P_x/P_{cr}) \cdot 100\%$, где U_x – концентрация вещества в моче, U_{cr} – концентрация креатинина в моче, P_x – концентрация вещества в плазме крови, P_{cr} – концентрация креатинина в плазме крови. Поскольку не существует нормативных данных этих показателей у детей, в статье проводится сопоставление с группой здоровых детей. Проводилась статистическая обработка данных с помощью пакета программ Statistica 6.0. Нормальность распределения оцениваемых параметров проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение отличалось от нормального для каждого из параметров, определяли следующие величины: медиана (Me), 10-й и 90-й процентиль. Значимость различий для количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Спирмена. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У 16 (40%) пациентов наследственность отягощена по уролитиазу. У 8 (20%) пациентов имелись врожденные аномалии развития мочевых путей, у 2 (5%) – приобретенные. Метаболические нарушения выявлены только у 14 (35%) детей: у 4 (10%) – гиперкальциурия, у 2 (5%) – вторичная гипероксалурия, у 3 (7,5%) – цистинурия, у 5 (12,5%) – гипомагниемия. Несмотря на то что гиперкальциурия считается одной из основных причин образования камней [8, 20], она была выявлена лишь у 10% пациентов. Возможно,

это связано с использованием разных нормативов, особенностями выборки, отличиями в питании. Выявление нарушений экскреции солей только у трети больных уролитиазом свидетельствует о том, что биохимическое исследование мочи не всегда дает представление о составе конкремента, рецидиве заболевания.

В составе камней преобладали кальций-оксалатные камни – 61%, апатиты – 13%, цистиновые камни – 13% (из них 2 образца взяты у одного ребенка в динамике), ураты – 3%, смешанного состава – 10% (1 кальций-оксалатный и уратный, 1 кальций-оксалатный и кальций-фосфатный, 1 кальций-оксалатный и цистиновый – рецидив у ребенка с цистинурией; рис.). Данное распределение соответствует распределению по составу конкрементов в развитых странах.

Фракционная экскреция натрия была достоверно повышена у детей с уролитиазом – 0,49% (0,15–2,12%) по сравнению со здоровыми – 0,25% (0,09–0,69%), $p < 0,025$, при этом у 10 (25%) пациентов фракционная экскреция натрия превышала 1%, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении функции канальцев у данных детей. Повышенная фракционная экскреция натрия наблюдалась у детей с гипероксалурией (3), гиперкальциурией (2), цистинурией (2), фосфатурией (1), нормальной экскрецией солей (2). Состав камней у данных детей был следующим: кальций-оксалатные (6), цистиновые (2), кальций-оксалатный и кальций-фосфатный (1), у одного ребенка состав конкремента не определяли. Фракционная экскреция натрия не зависела от состава камней, что показывает значимость натриуреза и сатурации мочи в формировании камней различного состава.

Экскреции кальция и оксалатов, основных литогенных факторов, достоверно не различались в обеих группах. Но моча у детей с уролитиазом была более сатурированной: в этой группе статистически значимо были повышены экскреции уратов, фосфатов, фракционные экскреции кальция, фосфатов, уратов (табл. 2).

Была получена прямая корреляция ($p < 0,01$) между фракционной экскрецией натрия и экскрецией оксалатов ($r = 0,62$), фракционной экскрецией фосфатов ($r = 0,45$) и фракционной экскрецией уратов ($r = 0,53$) только в группе детей с уролитиазом. Предположительно фракционная экскреция натрия отражает степень сатурации мочи.

Корреляция между экскрецией натрия и экскрецией кальция не была получена в данной работе в от-

личие от других исследований [9, 13, 15]. Возможно, это связано с тем, что в предыдущих работах были обследованы дети с гиперкальциурией, а в данном исследовании только у 4 детей была выявлена гиперкальциурия (возможно, это связано с разными нормативами, с разницей в питании, лабораторных методах, генетической основе, особенностях выборки).

Авторы предполагают, что необходимым условием образования конкремента является совокупность повышенной сатурации мочи и нарушение транспортных систем в почечных канальцах, отражением которых является повышенная фракционная экскреция натрия.

Обсуждение

Частью нашего исследования являлось изучение минералогического состава конкрементов. Было показано, что в составе конкрементов у детей преобладают оксалатно-кальциевые камни, что соответствует аналогичному распределению в развитых странах [10, 17, 20]. Выявление нарушений экскреции солей только у трети больных уролитиазом свидетельствует о том, что биохимическое исследование мочи не всегда дает представление о составе конкремента.

В связи с увеличивающейся частотой уролитиаза у детей последнее время большое значение уделяется экскреции различных электролитов с мочой. В различных исследованиях получены противоречивые данные о зависимости экскреции натрия, калия, кальция и других ионов у детей с уролитиазом. Влияние повышенного потребления соли на экскрецию кальция с мочой было впервые показано Aladjem et al. [3]. Затем Osorio et al. выявили положитель-

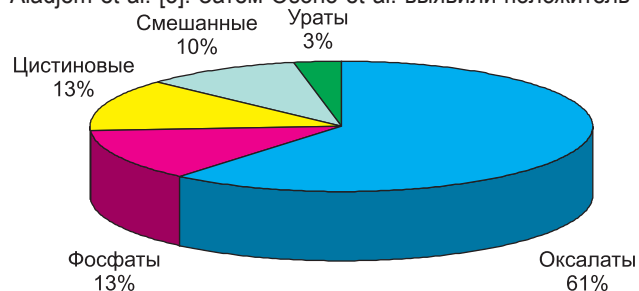


Рис. Состав почечных камней у детей с уролитиазом

Таблица 1

Экскреция солей в разовой порции мочи по отношению к экскреции креатинина у здоровых детей [1, 6, 12, 19]

Возраст	Кальций/ креатинин, ммоль/ ммоль	Фосфор/ креатинин, ммоль/ ммоль	Урат/ креатинин, ммоль/ ммоль	Оксалат/ креатинин, ммоль/ ммоль	Магний/ креатинин, ммоль/ ммоль	Цистин/ креатинин, ммоль/ ммоль
0–6 мес.	0,10–2,6	1,4–20,0	0,80–1,60	<0,36	0,6–2,3	<0,01
6–12 мес.	0,09–2,2	1,4–18	0,70–1,50	<0,17	0,6–2,2	<0,01
1–2 года	0,07–1,5	1,2–14	0,50–1,40	<0,1	0,4–1,7	<0,01
2–3 года	0,06–1,4	1,2–12,0	0,47–1,30	<0,1	0,3–1,6	<0,01
3–5 лет	0,05–1,1	1,2–8,0	0,40–1,10	<0,1	0,3–1,3	<0,01
5–7 лет	0,04–0,8	1,2–5,0	0,30–0,80	<0,08	0,3–1,0	<0,01
7–10 лет	0,04–0,7	1,2–3,6	0,26–0,56	<0,08	0,3–0,9	<0,01
10–14 лет	0,04–0,6	0,8–3,2	0,2–0,44	<0,08	0,2–0,7	<0,01
14–17 лет	0,04–0,6	0,8–2,7	0,2–0,4	<0,04	0,2–0,6	<0,01

Таблица 2
Сравнительная характеристика экскреции солей у здоровых детей и детей с уролитиазом

	Ме (10–90 процантиль)		p
	1-я группа – дети с уролитиазом (n = 40)	2-я группа – практически здоровые (n = 26)	
Са/креатинин, ммоль/ммоль	0,44 (0,10–0,82)	0,18 (0,04–0,83)	>0,1
PO ₄ /креатинин, ммоль/ммоль	3,48 (1,07–5,86)	1,38 (0,56–6,85)	<0,01
Ураты/креатинин, ммоль/ммоль	0,40 (0,16–0,81)	0,25 (0,12–0,84)	<0,01
Оксалат/креатинин, ммоль/ммоль	0,03 (0,00–0,23)	0,01 (0,00–0,09)	<0,1
Mg/креатинин, ммоль/ммоль	0,57 (0,16–1,18)	0,66 (0,29–1,04)	>0,1
ФЭ _{Na} , %	0,49 (0,15–2,12)	0,25 (0,09–0,69)	<0,025
ФЭ _{Ca} , %	9,98 (3,13–23,92)	4,63 (2,39–16,81)	<0,025
ФЭ _{Са} , %	0,85 (0,18–1,99)	0,35 (0,06–1,72)	<0,025
ФЭ _{PO₄} , %	0,99 (0,35–2,95)	0,43 (0,26–1,44)	<0,01
ФЭ _{ураты} , %	9,17 (3,67–14,66)	4,75 (2,73–14,53)	<0,01
ФЭ _{Mg} , %	3,43 (1,12–6,02)	2,99 (1,54–6,84)	>0,1

ную корреляцию между экскрецией кальция и отношением натрия к калию в моче и обнаружили, что отношение натрия к калию в моче больше у детей с гиперкальциурией [13]. В исследовании Cirillo et al. также была выявлена положительная связь между отношением натрия к калию в моче, экскрецией натрия и уролитиазом у взрослых [4]. Предполагают, что повышение экскреции кальция вызвано натрий-индуцированным увеличением объема экстрацеллюлярной жидкости, приводящей к ингибции реабсорбции кальция в нефроне [8]. Выдвигалась гипотеза о нарушении работы кальций-натриевого обменника при уролитиазе [5]. Однако в других исследованиях такие корреляции найдены не были. Некоторые авторы предполагают, что у разных рас, в разных географических местах эти корреляции могут быть различны [14, 18].

Выявлено, что у детей с уролитиазом фракционная экскреция натрия повышена по сравнению со здоровыми, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о врожденной или приобретенной дисфункции почечных канальцев. Поскольку фракционная экскреция натрия была повышена только у детей с уролитиазом, а потребление соли в обеих группах детей было одинаковым, авторы предполагают, что у детей с уролитиазом нарушен транспорт ионов в почечных канальцах.

В нашем исследовании в отличие от предыдущих работ корреляции между экскрецией натрия, фракционной экскрецией натрия и экскрецией кальция не выявлены. Корреляция между экскрецией натрия и экскрецией кальция не была

получена в данной работе в отличие от других исследований [9, 13, 15]. Мы предполагаем, это связано с особенностями выборки: в предыдущих работах были обследованы дети с гиперкальциурией, а в данном исследовании только у 4 детей была повышена экскреция кальция, что может быть обусловлено использованием разных референсных значений, разницей в питании, в лабораторных методах, генетической основе.

Выявленные только в группе детей с уролитиазом корреляции между фракционной экскрецией натрия и экскрецией оксалатов, фракционной экскрецией уратов, фракционной экскрецией фосфатов в литературе не описаны.

Авторы предполагают, что необходимым условием образования конкремента является совокупность повышенной сатурации мочи и нарушения транспортных систем в почечных канальцах, отражением которых как раз и является фракционная экскреция натрия. В связи с этим объяснимо, почему величина фракционной экскреции натрия не зависела от состава камней. В нашем наблюдении фракционная экскреция натрия не зависела от состава конкрементов, но имела положительную связь с содержанием большинства литогенных факторов в моче, что позволило трактовать фракционную экскрецию натрия как универсальный фактор риска литогенеза. Учитывая значимость натриуреза в формировании камней, можно рекомендовать низкосолевую диету для предотвращения рецидивов уролитиаза.

Литература

1. *Детская нефрология: практическое руководство*/ Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литера, 2010. 387 с.
2. *Нефрология: Руководство для врачей*/ Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 413–422.
3. *Aladjem M., Modan M., Lusky A. et al. Idiopathic hypercalciuria: a familial generalized renal hyperexcretory state* // Kidney Int. 1983. Vol. 24. P. 549–554.
4. *Cirillo M., Ciacci C., Lauranzi M. et al. Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria* // Miner. Electrolyte Metab. 1997. Vol. 23. P. 265–268.
5. *Friedman P. Codependence of renal calcium and sodium transport* // Annual Review of Physiology. 1998. Vol. 60. P. 179–197.
6. *Hoppe B., Hesse A. Metabolic disorders and molecular background of urolithiasis in children* // Scanning Microscopy. 1999. Vol. 13 (2–3). P. 267–280.
7. *Hoppe B., Kemper M.J. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis* // Pediatr. Nephrol. 2010. Vol. 25. P. 403–413.
8. *Hoppe B., Leumann E., Milliner D. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood* // Comprehensive pediatric nephrology / Geary D., Schaefer F., eds. Philadelphia: Mosby, 2008. P. 499–538.
9. *Kovacevic L., Kovacevic S., Smoljanic Z. et al. Sodium excretion in children with lithogenic disorders* // Srp. Arh. Celok. Lek. 1998. Vol. 126 (9–10). P. 321–326.
10. *Lopez M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis* // Pediatr. Nephrol. 2010. Vol. 25 (1). P. 49–59.
11. *Martini L., Cuppari L., Cunha M. et al. Potassium and sodium intake and excretion in calcium stone forming patients* // J. Ren. Nutr. 1998. Vol. 8 (3). P. 127–131.
12. *Matos V., van Melle G., Boulat O. et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population* // J. Pediatr. 1997. Vol. 131. P. 252–257.
13. *Osorio A., Alon U. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria* // Pediatrics. 1997. Vol. 100. P. 675–681.
14. *Ozkaya O., Buyan N., Erol I. et al. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion in full-term healthy newborns* // Turk. J. Pediatr. 2005. Vol. 47 (1). P. 39–45.
15. *Polito C., La Manna A., Maiello R. et al. Urinary sodium and potassium excretion in idiopathic hypercalciuria of children* // Nephron. 2002. Vol. 91. P. 7–12.
16. *Sakhaee K., Harvey J., Padalino P. et al. The potential role of salt*

abuse on the risk for kidney stone formation // *J. Urol.* 1993. Vol. 150 (2 Pt 1). P. 310–312.

17. *Sarkissian A., Babloyan A., Arikants N. et al.* Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999 // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 728–732.

18. *So N., Osorio A., Simon S. et al.* Normal urinary calcium/creatinine ratios in African American and Caucasian children // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 133–139.

19. *Stapleton F.B., Linshaw M.A., Hassanein K. et al.* Uric acid excretion in normal children // *J. Pediatr.* 1978. Vol. 92. P. 911–914.

20. *VanDervoort K., Wiesen J., Frank R. et al.* Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome // *J. Urol.* 2007. Vol. 177. P. 2300–2305.

Получено 21.06.2010 – принято к печати 24.11.2010