

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСКРЕЦИИ УРАТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е.В. Туш¹, А.Н. Обухова¹, А.Д. Юдина¹, С.В. Ванякина¹, А.Б. Строганов², Т.В. Галицкий¹,
В.В. Малышев⁴, М.С. Умяров^{3*}, А.Д. Раков¹, В.И. Калентьев¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород,

²Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород,

³ГБУЗ НО «Городская больница № 33 Ленинского района Нижнего Новгорода»,

⁴ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района Нижнего Новгорода»

GENDER SPECIFICITY OF THE URATE EXCRETION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

E.V. Tush¹, A.N. Obukhova¹, A.D. Yudina¹, S.V. Vanyakina¹, A.B. Stroganov², T.V. Galitsky¹,
V.V. Malyshev⁴, M.S. Umyarov^{3*}, A.D. Rakov¹, V.I. Kalentiev¹

¹Privolzhskiy Medical Research University, Nizhniy Novgorod, Russia,

²Privolzhskiy Regional Medical Center, Nizhniy Novgorod, Russia,

³Clinical Hospital № 33, Nizhniy Novgorod, Russia

⁴Clinical Hospital № 12, Nizhniy Novgorod, Russia

E-mail: m_umyarov@mail.ru

Аннотация

Гендерные различия как распространенности, так и состава камней описаны при мочекаменной болезни (МКБ), однако недостаточно изучены в детской и подростковой популяции. При этом к факторам риска формирования МКБ относится повышение содержания различных метаболитов в суточной моче пациентов.

Методы. Проведено исследование суточной экскреции мочевой кислоты в когорте из 279 пациентов, из них 26.9 (102/276) % мальчики, с наличием мочевого синдрома. Принимали во внимание гендерные характеристики и возраст пациентов. Медианный возраст больных составил 9.0 [6.0; 13.0] года.

Результаты. Нами выявлен факт более высокой суточной экскреции мочевой кислоты у мальчиков по сравнению с девочками во всех возрастных периодах, в дошкольном и старшем школьном возрасте различия были статистически значимы. Кроме того, выявлено повышение суточного содержания мочевой кислоты в моче как у мальчиков, так и у девочек по мере их взросления.

Выводы. У мальчиков наблюдается статистически значимо более высокая суточная экскреция с мочой мочевой кислоты, чем у девочек. Это может свидетельствовать о гендерной зависимости некоторых литогенных факторов риска и о необходимости повышенного внимания к профилактике нефролитиаза с периода раннего пубертата.

Ключевые слова: литогенные факторы риска, обменная нефропатия, гендерные различия.

Abstract

Objective. Gender differences (prevalence, composition of stones) have been described for urolithiasis in literature; however, these parameters are not well studied in children and adolescents. At the same time, the increase of various metabolites in daily urine is among risk factors for the formation of urolithiasis.

Material and Methods. The authors studied the daily excretion of uric acid in 279 patients, of whom 26.9% (102) were boys having the urinary syndrome. The median age of patients was 9.0 [6.0; 13.0] years. While analyzing findings, the researchers took into account patients' gender characteristics and age. **Results.** The researchers revealed higher daily excretion of uric acid in boys compared to girls at all age periods; in preschool and senior school age, the difference was statistically significant. Moreover, they found the increase in daily uric acid concentration in the urine of both boys and girls as they grow older. **Conclusions.** Boys have a statistically significantly higher daily urinary excretion of uric acid than girls. This may indicate the gender dependence of some lithogenic risk factors and the need for better attention to prevent the development of nephrolithiasis at the early puberty.

Key words: lithogenic risk factors, metabolic nephropathy, gender differences.

Ссылка для цитирования: Туш Е.В., Обухова А.Н., Юдина А.Д., Ванякина С.В., Строганов А.Б., Галицкий Т.В., Малышев В.В., Умяров М.С., Раков А.Д., Калентьев В.И. Гендерные особенности экскреции уратов у детей и подростков. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 64-69.

В течение последних 10-15 лет отмечается рост уро- и нефролитиаза у детей и подростков [1-4]. При этом значимость гиперурикурии

в формировании мочекаменной болезни (МКБ) в детском возрасте оценивается противоречиво. По мнению С.Д. Сcales и соавт., в структуре МКБ

в детском и подростковом возрасте, у молодых взрослых особое значение имеет формирование оксалатно-кальциевых и кальций-фосфорных конкрементов, камни из мочевой кислоты и ее солей составляют менее 5% от всех конкрементов в детском возрасте [5]. Однако при анализе структуры уролитиаза по данным M.N. Zafar и соавт. установили, что в младенческом возрасте преобладающим компонентом камней оказался урат аммония [6]. Кроме того, имеются неоднозначные данные о вкладе гиперурикемии в формирование не только уратного, но и других типов уролитиаза. В работе V.R. Gougu выявлена статистически значимая связь между гиперурикозурией и гиперкальциурией и гипероксалурией [7]. В исследовании A. La Manna и соавт. (2001) показано, что мочевая кислота может вызывать осаждение оксалата кальция за счет снижения его растворимости и увеличения адсорбции ингибиторов кристаллов кальция [8]. В то же время, по мнению L.A. Miller и соавт., избыточное выведение мочевой кислоты с мочой редко является дополнительным фактором риска у детей с кальциевым уролитиазом [9]. Гендерные особенности уратного уролитиаза у детей и подростков также являются предметом обсуждения. По данным A. Morales-Martínez и соавт., в последние несколько лет частота мочекаменной болезни в целом выше у девочек [10]. В то же время по данным R.A. Bacallao-Méndez и соавт., гиперурикозурия чаще встречалась у пациентов мужского пола и оказывала наибольшее влияние на литогенез [11]. Половые различия при нефролитиазе с точки зрения как распространенности, так и состава камней можно объяснить различным взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды [12-14].

Таким образом, уточнение гендерных особенностей экскреции мочевой кислоты в детском и подростковом возрасте является весьма важным для формирования программ метафилактики мочекаменной болезни молодых взрослых.

Цель данного исследования — изучить гендерные различия экскреции уратов у детей и подростков с мочевым синдромом.

Материалы и методы

Настоящее исследование было пилотным ретроспективным нерандомизированным одноцентровым открытым когортным.

Обследовано 378 детей и подростков с мочевым синдромом отделения нефрологии ДКГБ №1 Нижнего Новгорода в возрасте от 3 до 17 лет, медианный возраст составил 9.0 [6.0; 13.0] года, мальчиков 26.9 (102/276) %. В возрасте 3-7 лет было

146 детей, 8-12 лет — 127 детей, 13 лет и старше — 105 пациентов. Методика исследования одобрена и утверждена Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, протокол №7 от 8.05.2020. Исследование было ретроспективным и не требовало получения информированного согласия родителей и пациентов, при этом в соответствии с имеющимся законодательством были приняты меры по обеспечению анонимности исследования. Обследование и лечение детей проводилось в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями согласно нозологическому диагнозу. Из исследования были исключены пациенты с наследственно обусловленными тубулопатиями и хронической болезнью почек 3-5-й стадии.

Сбор суточной мочи проводился по назначению лечащего врача в соответствии с ГОСТом Р53079.4-2008, при этом оценивали суточный объем мочи.

Определение содержания и креатинина проводили с использованием стандартных биохимических лабораторных методов в образцах, полученных на основе 24-часовых сборов мочи.

Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Statgraphics Centurion, v. 16.1.17. Для количественных признаков с целью определения нормальности выборки были рассчитаны стандартизованная асимметрия (standardized skewness) и стандартизованный эксцесс (standardized kurtosis). Если рассчитанные значения этих показателей выходили за пределы диапазона $-2 \dots +2$, то рассматриваемые количественные выборки считали отличными от нормальных. Для выборки основного анализируемого параметра — экскреции мочевой кислоты с мочой — получены значения стандартизованной асимметрии и стандартизованного эксцесса более $+2$. Таким образом, данная выборка отлична от нормальной. В дальнейшем для определения различий между группами были использованы непараметрические критерии. Данные представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $[Q1; Q3]$ — значения первого и третьего квартилей. Различия между двумя группами определяли с использованием W -критерия Вилкоксона — сравнение медиан двух выборок. Для сравнения медиан нескольких групп применяли тест Краскела—Уоллиса (критерий KW). Взаимосвязь между параметрами оценивали с использованием ранговой корреляции (r) Спирмена. Различия между качественными признаками анализировали с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Гендерные особенности экскреции мочевой кислоты у детей разного возраста представлены в таблице. Девочки в общей когорте были статистически значимо младше мальчиков, поэтому для дальнейшего анализа было произведено распределение по возрастным группам на дошкольный (3-7 лет), младший (8-12 лет) и старший школьный возраст (13-17 лет). Внутри подгрупп мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту ($p=0.24$, $p=0.07$ и $p=0.36$ соответственно).

Нами установлено, что в целом имеет место статистически значимо более высокая суточная экскреция мочевой кислоты с мочой у мальчиков по сравнению с девочками во всех возрастных периодах, в дошкольном и старшем школьном возрасте различия статистически значимы. Данные различия касаются не только абсолютной суточной экскреции мочевой кислоты, но и ее концентрации в

моче (различия статистически значимы в дошкольном возрасте, в младшем и старшем школьном возрасте имеют характер тенденции).

В настоящее время предлагается ориентироваться не только на концентрацию мочевой кислоты, но и на соотношение с выделяемым креатинином. Данное соотношение уменьшается по мере взросления детей, как мальчиков, так и девочек, различия статистически значимы ($p<0.0001$ и <0.0001 соответственно).

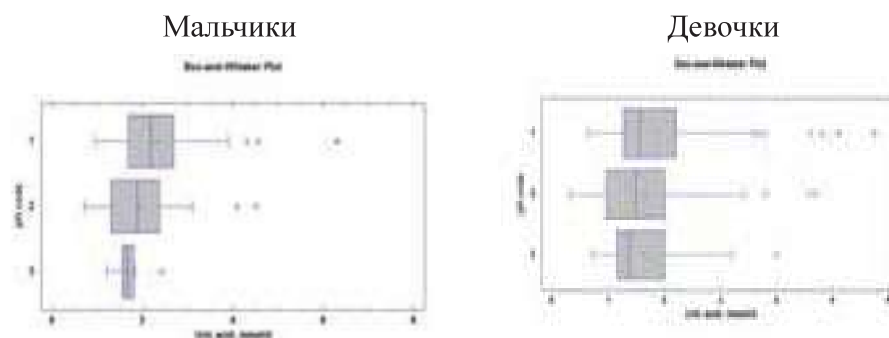
Гендерные различия значений уратно-креатининового соотношения в дошкольной и младшей школьной группе не выявлены ($p=0.98$ и 0.72 соответственно), тогда как в старшей возрастной группе уратно-креатининовое соотношение выше у девушек, различия статистически значимы, $p = 0.0077$.

Уровень pH мочи статистически значимо не различался у мальчиков и девочек во все возраст-

Таблица

Гендерные особенности экскреции мочевой кислоты у детей разного возраста

Параметр	Всего	Мальчики	Девочки	Различия между группами
Все пациенты				
Количество пациентов	378	102	276	-
Медианный возраст, годы	9.0 [6.0; 13.0]	10.0 [7.0; 14.0]	8.5 [6.0; 13.0]	$p = 0.016$
Мочевая кислота, ммоль/сут	1.62 [1.21; 2.20]	1.95 [1.48; 2.50]	1.50 [1.15; 2.09]	$p = 0.00001$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.67 [1.12; 2.45]	1.98 [1.31; 2.93]	1.55 [1.06; 2.31]	$p = 0.0004$
Уратно-креатининовое соотношение	0.36 [0.30; 0.47]	0.35 [0.26; 0.45]	0.37 [0.30; 0.47]	$p = 0.14$
Возраст 3-7 лет				
Количество пациентов	146	30	116	-
Медианный возраст, годы	5.0 [4.0; 6.0]	5.5 [5.0; 7.0]	5.0 [4.0; 6.0]	$p = 0.24$
Мочевая кислота, ммоль/сут	1.30 [1.00; 1.68]	1.58 [1.25; 2.10]	1.27 [0.95; 1.59]	$p = 0.0015$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.47 [1.01; 2.26]	1.74 [1.23; 2.70]	1.39 [0.98; 2.20]	$p = 0.04$
Уратно-креатининовое соотношение	0.46 [0.38; 0.56]	0.44 [0.40; 0.51]	0.46 [0.37; 0.57]	$p = 0.98$
Возраст 8-12 лет				
Количество пациентов	127	39	88	-
Медианный возраст, годы	10.0 [9.0; 11.0]	10.0 [9.0; 11.0]	9.5 [8.5; 11.0]	$p = 0.07$
Мочевая кислота, ммоль/сут	1.75 [1.30; 2.25]	1.86 [1.39; 2.29]	1.67 [1.27; 2.24]	$p = 0.32$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.94 [1.25; 2.56]	2.11 [1.46; 2.86]	1.74 [1.18; 2.44]	$p = 0.05$
Уратно-креатининовое соотношение	0.35 [0.31; 0.41]	0.35 [0.31; 0.44]	0.35 [0.31; 0.41]	$p = 0.73$
Возраст 13 лет и старше				
Количество пациентов	105	33	72	-
Медианный возраст, годы	15.0 [14.0; 17.0]	15.0 [14.0; 16.0]	15.0 [14.0; 17.0]	$p = 0.36$
Мочевая кислота, ммоль/сут	2.10 [1.60; 3.18]	2.5 [1.88; 3.18]	1.98 [1.40; 3.15]	$p = 0.027$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.68 [1.18; 2.62]	1.88 [1.21; 3.46]	1.56 [1.15; 2.35]	$p = 0.076$
Уратно-креатининовое соотношение	0.28 [0.23; 0.34]	0.24 [0.22; 0.31]	0.29 [0.25; 0.35]	$p = 0.0077$



1-кислая моча, pH < 7; 2-нейтральная, pH=7; 3- щелочная, pH > 7

Рис. 1. Суточная экскреция мочевой кислоты в зависимости от pH мочи у мальчиков и девочек.

ные периоды, однако у мальчиков отмечалась тенденция к более кислой моче в старшем школьном возрасте (период пубертата) по сравнению с девочками, 6.0 [5.0; 7.0] и 7.0 [6.0; 7.0] соответственно, $p=0.07$.

Низкий pH мочи (менее 6.0) является фактором риска развития мочекаменной болезни [15]. В нашем исследовании наибольшая суточная экскреция мочевой кислоты у мальчиков отмечалась при кислой pH мочи по сравнению с нейтральной и щелочной (2.18 [1.68; 2.68], 1.88 [1.3; 2.37] и 1.64 [1.54; 1.79] соответственно, $p=0.055$). У девочек отмечалась сходная тенденция, не достигающая уровня статистической значимости ($p=0.09$) (рис. 1).

Мы также выявили статистически значимую положительную корреляцию между суточной экскрецией мочевой кислоты и возрастом пациентов обоих полов ($r=0.45$ при $p=0.0001$ для мальчиков и $r=0.43$ при $p=0.0001$ для девочек). Концентрация же мочевой кислоты в моче нарастала от дошкольного к младшему школьному возрасту, а затем практически не менялась, различия статистически незначимы (рис. 2).

Нами выявлен факт более высокой суточной экскреции мочевой кислоты с мочой у мальчиков по сравнению с девочками во всех возрастных периодах, в дошкольном и старшем школьном возрасте различия статистически значимы. Следует заметить, что существующие нормативы экскреции мочевой кислоты у детей ориентируются лишь на вес/площадь поверхности тела ребенка и не имеют половой дифференцировки [16, 17].

Дополнительно нами выявлена более высокая экскреция мочевой кислоты у мальчиков с более кислой мочой. При этом у мальчиков старшего школьного возраста отмечается тенденция к выделению более кислой мочи. Возможным объяснением могут служить особенности питания с преоб-

ладанием закисляющих продуктов, особенно мясных [18].

Кроме того, нами выявлена прямая взаимосвязь суточной экскреции мочевой кислоты и возраста как у мальчиков, так и у девочек. Это согласуется с данными S.M. Bartosh (2004), показавшего, что средние значения для дошкольников, школьников и подростков при 24-часовом сборе составляли 175 ± 78 , 270 ± 110 и 380 ± 145 мг соответственно [19].

Мы не проводили анализ суточной экскреции метаболитов в соответствии с нозологическим диагнозом, но планируем выполнить это в дальнейшем. Однако мы полагаем, что выявленные нами возрастные и гендерные особенности суточной экскреции уратов могут быть отражением этапов метаболической перестройки организма в процессе взросления в целом. В перспективе необходимы популяционные исследования и возможный пересмотр существующих нормативов по экскреции литогенных субстанций в моче. Следует отметить, что гомеостаз уратов зависит от баланса между производством и процессами секреции и реабсорбции в проксимальных канальцах почек и экскреции в кишечнике. На сегодняшний день с использованием полногеномных ассоциативных исследований выявлено более 30 распространенных генетических вариантов, влияющих на обмен мочевой кислоты, в основном переносчики уратов URAT1 (SLC22A12) и GLUT9 (SLC2A9). Генетические варианты SLC2A9 ответственны за часть дисперсии сывороточных концентраций мочевой кислоты у 5–6% у женщин и 1–2% мужчин [20]. Региональные различия в потреблении белков и других питательных веществ (в первую очередь фруктозы) с пищей также могут влиять на сывороточный уровень мочевой кислоты и ее выведение с мочой [21, 22].

К недостаткам нашего исследования следует отнести отсутствие учета индекса массы тела и

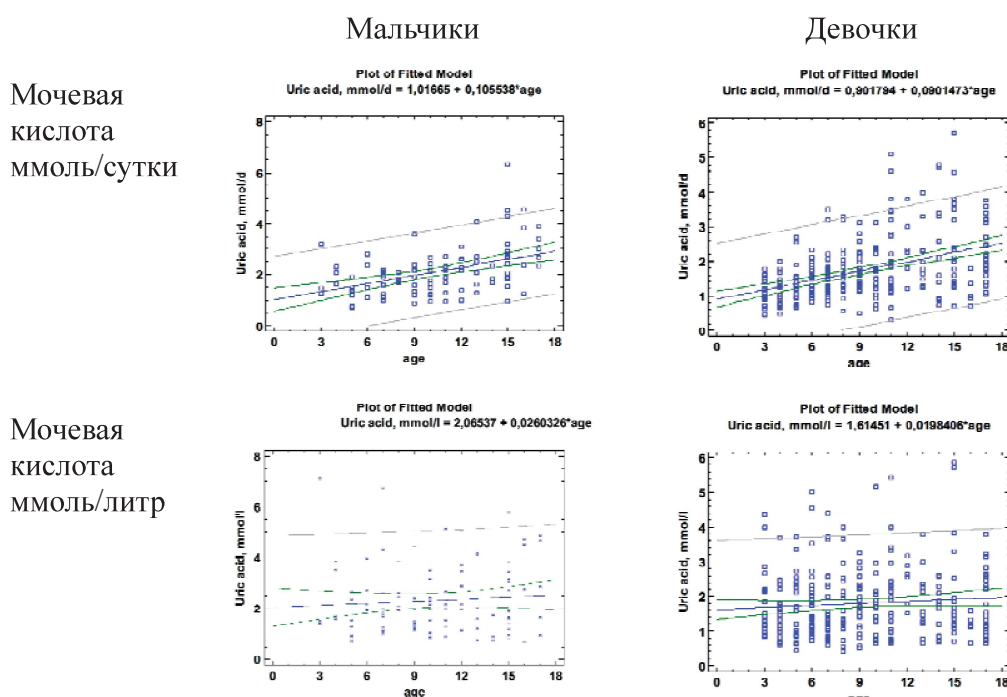


Рис. 2. Взаимосвязь суточной экскреции мочевой кислоты и возраста у мальчиков и девочек.

оценки структуры питания, которые могут оказать действие на сатурацию, pH мочи и сывороточную продукцию мочевой кислоты.

Заключение

У мальчиков наблюдается статистически значимо более высокая суточная экскреция с мочой мочевой кислоты, чем у девочек. Это может свидетельствовать о гендерной зависимости некоторых литогенных факторов риска и о необходимости повышенного внимания к профилактике нефролитиаза с периода раннего пубертата.

Литература

1. Jobs K., Rakowska M., Paturej A. Urolithiasis in the pediatric population-current opinion on epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation and treatment // *Journal of Mother and Child*. — 2021. — V. 22. — №. 2. — P. 201-208. doi: 10.34763/devperiodmed.20182202.201208.
2. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis // *Pediatric nephrology*. — 2010. — V. 25. — №. 1. — P. 49-59. doi: 10.1007/s00467-008-0960-5.
3. Tasian G. E. et al. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012 // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2016. — V. 11. — №. 3. — P. 488-496. doi: 10.2215/CJN.07610715.
4. Туш Е. В. и др. Биохимические показатели мочи у детей с аллергическими болезнями дыхательных путей // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 23. — №. 4. — С. 223-228. [Tush EV et al. Biochemical indicators of urine in children with allergic respiratory diseases // *Russian Pediatric Journal*. — 2020. — Т. 23. — №. 4. — P. 223-228. In Russian].
5. Rauturier C. et al. Composition of Urinary Stones in Children: Clinical and Metabolic Determinants in a French Tertiary Care Center. — 2021. doi: 10.1007/s00431-021-04151-7.
6. Zafar M. N. et al. Composition of urinary calculi in infants: a

report from an endemic country // *Urolithiasis*. — 2018. — V. 46. — №. 5. — P. 445-452. doi: 10.1007/s00240-017-1010-1.

7. Gouri V. R. et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis // *Urology annals*. — 2018. — V. 10. — №. 1. — P. 94. doi: 10.4103/UA.UA_98_17.

8. La Manna A. et al. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history // *Pediatrics*. — 2001. — V. 107. — №. 1. — P. 86-90. doi: 10.1542/peds.107.1.86.

9. Miller L. A., Noe H. N., Stapleton F. B. Uric acid excretion in children with urolithiasis // *The Journal of pediatrics*. — 1989. — V. 115. — №. 6. — P. 923-926. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80743-7.

10. Morales-Martínez A., Melgarejo-Segura M. T., Arrabal-Polo M. A. Urinary stone epidemiology in Spain and worldwide // *Archivos Espanoles de Urologia*. — 2021. — V. 74. — №. 1. — P. 4-14.

11. Madrid-Mancia C. F., Lucero-Méndez C., Smith-González M. J. Urinary Metabolic Disorders Associated with Urolithiasis in Cuban Pediatric Patients // *MEDICC review*. — 2021. — V. 23. — №. 1. — P. 44. doi: 10.37757/MR2021.V23.N1.9.

12. Lieske J. C. et al. Stone composition as a function of age and sex // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. — 2014. — V. 9. — №. 12. — P. 2141-2146. doi: 10.2215/CJN.05660614.

13. Miller N. L. Editorial Comment on: Age, Body Mass Index, and Gender Predict 24-Hour Urine Parameters in Recurrent Idiopathic Calcium Oxalate Stone Formers by Otto et al. (From: Otto BJ, Bozorgmehri S, Kuo J, et al. *J Endourol* 2017; 31: 1335–1341). — 2018. doi: 10.1089/end.2017.0872.

14. Perinpan M. et al. Key influence of sex on urine volume and osmolality // *Biology of sex differences*. — 2016. — V. 7. — №. 1. — P. 1-8. doi: 10.1186/s13293-016-0063-0.

15. Routh J. C., Graham D. A., Nelson C. P. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals // *The Journal of urology*. — 2010. — V. 184. — №. 3. — P. 1100-1105. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.018.

16. Bouzidi H. et al. Primary hyperoxaluria: a review // *Nephrologie & thérapeutique*. — 2016. — V. 12. — №. 6. — P. 431-436. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005.

17. Milliner D. S. et al. End points for clinical trials in primary hyperoxaluria // *Clinical Journal of the American Society*

of Nephrology. — 2020. — V. 15. — №. 7. — P. 1056-1065. doi: 10.2215/CJN.13821119.

18. Welch A. A. et al. Urine pH is an indicator of dietary acid–base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study // *British Journal of Nutrition*. — 2008. — V. 99. — №. 6. — P. 1335-1343. doi: 10.1017/S0007114507862350.

19. Bartosh S. M. Medical management of pediatric stone disease // *Urologic Clinics*. — 2004. — V. 31. — №. 3. — P. 575-587. doi: 10.1016/j.ucl.2004.04.005.

20. Döring A. et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects // *Nature genetics*. — 2008. — V. 40. — №. 4. — P. 430-436. doi: 10.1038/ng.107.

21. Choi H. K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study // *Bmj*. — 2008. — V. 336. — №. 7639. — P. 309-312. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE.

22. Vanyakina S. V. et al. Gender Characteristics of Urinary Excretion of Oxalates, Calcium and Phosphates in Children and Teenagers // *Opera Medica et Physiologica*. — 2021. — V. 8. — №. 2. — P. 35-42. doi: 10.24412/2500-2295-2021-2-35-42