

УДК: 616.62-003.7

# Факторы риска развития мочекаменной болезни (Обзор литературы)

В.А. Слободянюк

ДУ «Институт урологии НАМН Украины», м. Київ

Мочекаменная болезнь (МКБ) на сегодня продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. Заболеваемость на МКБ в мире составляет 5–10%, при этом отмечается ее ежегодный рост. Частое рецидивирование заболевания усугубляет положение, значительно увеличивая сроки потери трудоспособности, а общее количество больных делает эту патологию социально значимой, тем более что в 65–70% случаев она диагностируется у наиболее трудоспособной части населения. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению причин возникновения МКБ, четкого уяснения про ее этиологию до сих пор не достигнуто. МКБ рассматривается как многофакторная патология. В течение многих лет активно проводятся молекулярно-генетические исследования, направленные на выяснение взаимосвязи МКБ с наследственными факторами.

На сегодня достаточно убедительно доказано тесное взаимодействие генетических нарушений с клиническими проявлениями МКБ. Основная часть случаев МКБ относится к патологиям с наследственной предрасположенностью, описано и многократно подтверждено наследственное заболевание, при котором в качестве факторов риска МКБ рассматриваются такие серьезные заболевания, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), ожирение, метаболический синдром (МС) и др. Существует прямая корреляция между заболеваемостью на уролитиаз и степенью ожирения как у мужчин, так и у женщин. Частота выявления уролитиаза у пациентов с ожирением в 4 раза выше, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела. Выявлено также повышение частоты уролитиаза и у пациентов с МКБ на фоне СД2. Отдельные компоненты МС коррелируют с повышенным риском нефролитиаза. При увеличении в одном пациенте числа компонентов МС пропорционально возрастает и риск возникновения МКБ.

**Цель исследования:** поиск, систематизация, анализ существующих публикаций о роли различных факторов риска развития МКБ. Поиск информации был проведен с использованием различных баз данных (PubMed, электронная реферативная база Национальной научной медицинской библиотеки м. Киева). Анализ данных научной литературы свидетельствует, что на развитие МКБ существенно влияет метаболический дисбаланс. У связи с увеличением больных на СД2, пациентов с ожирением, наличием МС развитие МКБ за этих условий становится еще большей проблемой и требует дальнейших исследований в плане выяснения этиологии, патогенеза, а также серьезных факторов риска в ее возникновении. Из результатов исследования вытекают рекомендации по укреплению профилактики и метафилактики рецидивирования.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, факторы риска, генетические аномалии, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение.

## Risk factors for urolithiasis

(Review)

V.A. Slobodyanyuk

Urolithiasis is still one of the most urgent problems of modern urology today. The incidence in the world is 5–10%, with its annual increase. Frequent recurrence of the disease complicates the situation, significantly increasing the duration of disability, and the total number of patients with urolithiasis makes this pathology socially significant, given that in 65–70% of cases it is diagnosed in the most able-bodied part of the population. There is no clear picture of urolithiasis etiology despite the considerable amount of scientific research in this field. Urolithiasis is considered a multifactorial disease. Molecular genetic studies have been actively pursued for many years to elucidate the relationship of urolithiasis with hereditary factors.

To date, the close correlation of genetic disorders with clinical manifestations of urolithiasis has been sufficiently demonstrated. The majority of urolithiasis cases are related to pathologies with hereditary predisposition, but many syndromes with a monogenic inheritance nature are also described. Increasingly, there is a growing body of research in which the risk factors for urolithiasis are serious illnesses such as diabetes mellitus type 2, obesity, metabolic syndrome and more. There is a direct correlation between the incidence of urolithiasis and the degree of obesity in both men and women. The incidence of urinary calculi in patients with obesity is 4 times higher than in patients with normal body mass index. Too high frequency of urate nephrolithiasis was also observed in patients with DM type 2. Certain components of metabolic syndrome correlate with an increased risk of nephrolithiasis.

The purpose of our work was to search, systematize, analyze existing publications regarding the role of various risk factors for the development of urolithiasis. The search for information was conducted using different databases (PubMed, electronic reference database of the National Scientific Library of Kyiv). Analysis of the scientific literature revealed that metabolic imbalance is significantly affected by the development of urolithiasis. Due to the increase in patients with diabetes mellitus, patients with obesity, metabolic syndrome, the development of urolithiasis under these conditions becomes an even greater problem and needs further research in terms of the etiology, pathogenesis, as well as serious risk factors in its occurrence. Thorough examination of metabolic disorders, local pathological changes of the urethro-renal complex, possible risk factors depend on the consequences of the disease and the frequency of relapse. The ability to identify risk factors for the formation of concretions will contribute to reducing the incidence of urolithiasis, its prevention and metaphylactic recurrence.

**Key words:** urolithiasis, risk factors, genetic abnormalities, metabolic syndrome, diabetes, obesity.

## Факторы риска развития мочекаменной болезни

(Обзор литературы)

В.А. Слободянюк

Мочекаменная болезнь (МКБ) сегодня продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. Заболеваемость МКБ в мире составляет 5–10%, при этом отмечается ее ежегодный рост. Частое рецидивирование заболевания усугубляет положение, значительно увеличивая сроки потери трудоспособности, а общее количество больных делает эту патологию социально значимой, тем более что в 65–70% случаев она диагностируется у наиболее трудоспособной части населения. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению причин возникновения МКБ, четкого уяснения про ее этиологию до сих пор не достигнуто. МКБ рассматривается как многофакторная патология. В течение многих лет активно проводятся молекулярно-генетические исследования, направленные на выяснение взаимосвязи МКБ с наследственными факторами.

научных исследований в плане изучения причин возникновения МКБ, четкой позиции в плане ее этиологии до сих пор нет. МКБ считается многофакторным заболеванием. На протяжении многих лет активно проводятся молекулярно-генетические исследования, направленные на выяснение взаимосвязи МКБ с наследственными факторами.

Известно достаточное количество данных, указывающих на эту взаимосвязь. Большинство случаев МКБ относится к патологии с наследственной предрасположенностью, но описано и много синдромов с моногенной природой наследования. Все чаще появляются научные исследования, при которых в качестве факторов риска МКБ рассматриваются такие серьезные заболевания, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), ожирение, метаболический синдром (МС). Существует прямая корреляция между уролитиазом и степенью ожирения как у мужчин, так и у женщин. Частота выявления уратных конкрементов у пациентов с ожирением в 4 раза выше, чем у людей с нормальным индексом массы тела. Отмечена высокая частота уратного нефролитиаза и у пациентов с МКБ на фоне СД2. Отдельные компоненты МС также коррелируют с повышенным риском возникновения нефролитиаза. При увеличении у одного пациента числа компонентов МС пропорционально возрастает и риск возникновения МКБ.

**Цель исследования:** поиск, систематизация, анализ существующих публикаций относительно роли различных факторов риска развития МКБ. Поиск информации был выполнен с использованием различных баз данных (PubMed, электронная реферативная база Национальной научной медицинской библиотеки г. Киева). Анализ данных научной литературы продемонстрировал, что на развитие МКБ существенно влияет метаболический дисбаланс. В связи с растущим увеличением больных СД2, пациентов с ожирением, наличием МС развитие МКБ в этих условиях становится еще большей проблемой и требует дальнейших исследований в плане изучения этиологии, патогенеза, а также серьезных факторов риска в ее возникновении. От тщательного изучения нарушений обмена веществ, местных патологических изменений уретеро-ренального комплекса, возможных факторов риска зависят исход заболевания и частота рецидивов. Выявление факторов риска образования конкрементов будет способствовать снижению заболеваемости МКБ, ее профилактике, метафилактике рецидивирования.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, факторы риска, генетические аномалии, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) сьогодні продовжує залишатися однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології. Пов'язано це з її високою поширеністю та схильністю до рецидивів. Захворюваність на СКХ у світі становить 5–10%, при цьому відзначається її щорічне зростання [1–3]. Це можна пояснити тим, що зберігають своє значення традиційні фактори ризику СКХ, а саме: генетичні, ендемічні, кліматичні, дієтичні, аномалії сечової системи тощо. В Україні СКХ посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань після інфекції сечових шляхів [4]. Хворі на СКХ становлять 30–45% усього контингенту урологічних стаціонарів. Утворення конкрементів у сечовидільному тракті, особливо в нирках, суттєво порушує перебіг урологічних захворювань і є однією з провідних причин смертності. Часте рецидивування захворювання ще більше ускладнює становище, значно збільшуючи строк втрати працездатності, а загальна кількість хворих на СКХ робить цю патологію соціально значущою, адже в 65–70% випадків вона діагностується у найбільш працездатної частини населення.

Не дивлячись на доволі велику кількість наукових досліджень в плані вивчення причин виникнення СКХ, чіткого уявлення про її етіологію дотепер не існує. СКХ вважається багатобактеріальним захворюванням.

Мета дослідження: пошук, систематизація, аналіз існуючих публікацій стосовно ролі різних факторів ризику розвитку СКХ. На сучасному етапі розвитку науки саме міждисциплінарний підхід до цієї проблеми дозволить наблизитись до її вирішення. Протягом багатьох років активно проводяться молекулярно-генетичні дослідження, що вивчають взаємозв'язок СКХ зі спадковими факторами [5, 6]. На сьогодні достатньо переконливо доведений тісний взаємозв'язок генетичних порушень з клінічними проявами багатьох захворювань, у тому числі і СКХ. Основна частина випадків СКХ належить безперечно до мультифакторіальної патології, тобто хвороб зі спадковою схильністю. Що стосується моногенної природи успадкування, то вона є основою невеликої кількості спадкових синдромів, що супроводжуються уролітіазом, але знання про них повинні бути в арсеналі урологів. До них належать хвороба Дента, синдром Барттера, синдром Леша-Нихана, первинна гіперкальціурія, цистинурія тощо.

**Хвороба Дента** – X-зчеплений рецесивний нефролітіаз, для якого характерні протеїнурія, гіперкальціурія, нефрокальциноз, ниркова недостатність. Обумовлена хвороба мутаціями у гені, розташованому на хромосомі Хр.11.22. Визначені мутації цього гена [7].

**Синдром Барттера** – генетично обумовлена тубулопатія. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Спричи-

няється мутацією гена *CLCNKB* (локус 1p36). Проявляється суттєвими порушеннями електролітного обміну, зокрема гіпокаліємією, кислотно-основної рівноваги (розвивається метаболічний алкалоз), гіповолемією, гіперплазією юкстагломерулярного апарату нирок та вторинним гіперальдостеронізмом.

**Гіпофосфатемічний нефролітіаз; остеопороз.** Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Виявлено дві мутації гена натрій-фосфорного транспортера. Картування гена на хромосомі 5q35.3. Мутантний білок сприяє зниженню обміну фосфатів. У зв'язку з втратою фосфору порушується регуляція синтезу паратгормону та 1,25-(ОН)<sub>2</sub> вітаміну D, що викликає гіперпаратиреоз, гіперкальціурію з утворенням нефрокальцинозу. Проявляє себе захворювання на перших роках життя, але інколи може маніфестувати і в пізньому віці [8].

В основі синдрому *Леша-Нихана* лежить дефект гена *HPRT*, що розташований на довгому плечі X-хромосоми. Ген бере участь в обміні пуринів. Ферментативний дефект спричинює порушення пуринового обміну і відповідно підвищену продукцію сечової кислоти. У дітей з цією патологією у ранньому віці утворюються уратні конкременти у сечовивідних шляхах. На сьогодні відомо понад 600 мутацій гена *HPRT* [9].

**Цистинурія** – спадкова патологія, що характеризується порушенням транспорту амінокислот (цистину, лізину, аргініну, орнітину) в епітеліальних клітинах ниркових каналців та формуванням цистинових каменів. Мутації гена *SLC3A1* сприяють порушенню мембранних транспортних систем. За цих умов припиняється реабсорбція цистину, кліренс останнього дорівнює кліренсу інуліну, який є еталоном клубочкової фільтрації [10].

Безумовно, перерахована тільки невелика частка спадкових патологій, що супроводжуються уролітіазом. Треба зазначити, що сьогодні для кожного ідентифікованого гена, мутації якого спричинюють спадкове моногенне захворювання, розроблені, що надзвичайно важливо, ефективні методи молекулярно-генетичної діагностики, як правило, направлені на генотипування найбільш частих мутацій відповідного гена. Отже, застосування молекулярно-генетичних методів при моногенній патології дозволяє ідентифікувати весь спектр генетичних порушень і тим самим встановлювати причини захворювання. Що стосується мультифакторіальних захворювань, то тут розшифровка етіології складніша, бо в процес розвитку конкретної форми захворювання залучено десятки генів, що значно ускладнює діагностику. Втім, і в цьому плані є певні успіхи. Дослідження геному людини зробили реальною ранню досимптоматичну діагностику. Практично це досягається шляхом тестування генів схильності, які можна визначити як

гени, поліморфізм яких сумісний з життям, але під впливом несприятливих факторів середовища можуть стати причиною захворювання.

Все більше проводиться досліджень, направлених на пошук поліморфізмів кандидатних генів, що беруть участь у формуванні уролітіазу. Це значно полегшить його ранню діагностику [11, 12]. Треба відзначити, що в 2012 році японськими вченими були ідентифіковані три нових локуси для СКХ у 5q35.3, 7p14.3 і 13q14.1. Локуси rs 12654812 у 5q35.3, rs 12669187 у 7p14.3 і rs 7981733 у 13q14.1 були пов'язані з СКХ. Особи з трьома і більше алелями ризику мали у 5,9 разу більш високий ризик розвитку СКХ, ніж ті, у кого був тільки один алель ризику [13, 14]. Наука не стоїть на місці, дослідження в цьому плані продовжуються. Отже, сучасні високотехнологічні методи допоможуть чи підтвердити, чи доповнити, чи спростувати вже отримані дані.

В останні роки все частіше з'являються наукові дослідження, де в якості факторів ризику СКХ розглядаються такі серйозні захворювання, як цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), ожиріння, метаболічний синдром (МС) тощо. МС – одна з актуальних проблем сучасної медицини. Згідно визначення Міжнародної федерації діабету, МС – це поєднання абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, порушень системи гемостазу, хронічного субклінічного запалення [15]. Характерним зовнішнім проявом МС є ожиріння, яке в останні роки вважають важливим фактором ризику розвитку СКХ. За даними ВООЗ, 13% населення Землі страждають на ожиріння і поширеність його з кожним роком зростає. Існує пряма кореляція між захворюваністю на уролітіаз та ступенем ожиріння як у чоловіків, так і у жінок. Відзначено, що частота СКХ у чоловіків і у жінок з ожирінням вища, ніж у людей з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) в 1,7 та в 2,2 разу відповідно [16].

С.А. Голованов і співавтори (2015) довели, що частота виявлення уратних конкрементів у пацієнтів з ожирінням була в 4 рази вища, ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ: 39,4% і 9,1% відповідно [17]. У пацієнтів з високим ІМТ фіксували гіперурікемію, збільшення добової екскреції сечової кислоти та фосфатів на фоні зниження рН сечі. У низці робіт знайдена кореляція між збільшенням ІМТ та підвищенням екскреції із сечею фосфатів, уратів і зниженням рН сечі [18]. Крім того, ожиріння зазвичай супроводжується інсулінорезистентністю, що призводить до порушення в нирках амоніогенезу та підвищення кислотності сечі. Виходячи з наведених вище даних, нормалізацію маси тіла у хворих на СКХ необхідно розглядати як один із головних та патогенетично обґрунтованих методів діючої профілактики СКХ та запобігання рецидиву цього захворювання. У чоловіків із МС поряд з ожирінням відзначали симптоми гіпогонадизму: зниженню рівня тестостерону та гонадотропіну. Ризик розвитку уролітіазу у таких чоловіків зростає утричі [19]. Тестостерон проявляє пряму анаболічну дію як на гладенькі, так і на скелетні м'язи, сприяє гіпертрофії та збільшенню м'язової маси. Анаболічний ефект його полягає також у стимуляції синтезу органоспецифічних білків деяких органів. Зменшення тестостерону неминуче призводить до м'язової гіпотрофії, зниження синтетичних процесів в організмі і може бути причиною підвищеного вивільнення пуринових основ і відповідно – гіперпродукції сечової кислоти.

Дослідження Р. Srikanthan та А. Karlamangla (2011) довели зворотні кореляції між ступенем вираженості м'язової маси, рівнем загального тестостерону та інсулінорезистентністю. Відкриття цього механізму взаємодії інсуліну та тестостерону у чоловіків через об'єм м'язової маси дозволяє припустити, що в патогенезі уролітіазу є літогенні фактори, виникнення й прогресування яких спричинюють як гіпогонадизм, так і інсулінорезистентність [20]. Корекція гіпогона-

дизму у чоловіків із МС сприяє зниженню гіперінсулінемії, позитивно впливає на біохімічні фактори ризику СКХ, знижує сироваткову концентрацію сечової кислоти, підвищує її екскрецію і збільшує рН сечі [21].

Значущим фактором ризику уролітіазу є ЦД2. Так, Ф.С. Бова (2010) відзначив надто високу частоту (94,7%) уратного нефролітіазу у пацієнтів з СКХ на фоні ЦД2 [22]. Підвищений ризик уролітіазу при ЦД2 реалізується через гіперурікемію у поєднанні зі зниженням рН сечі, що сприяє формуванню уратних конкрементів [23]. І.А. Bobulesku і співавтори (2013) відзначили, що зміни в сечі при ЦД2 у цілому нагадують картину початкової стадії подагричної нефропатії. Підвищення рівня ниркової екскреції сечової кислоти у поєднанні з кислотою реакцією сечі саме собою не може спричинювати формування уратних каменів. Як вважають автори, суттєву, якщо не ключову, роль у розвитку уратного нефролітіазу на фоні ЦД2 відіграє порушення в нирках амоніогенезу. Саме екскрецією іона амонія ( $\text{NH}_4^+$ ) у вигляді амонійних солей організм у фізіологічних умовах нейтралізує зайву кислотність сечі за умови надлишкового утворення кислих продуктів внаслідок порушеного обміну речовин, при білковому навантаженні тощо. Своє припущення автори підтвердили експериментально на спеціальній лінії щурів, що мали генетичну схильність до ожиріння і зі швидким розвитком ЦД [24]. Компенсація метаболічного ацидозу веде до зменшення ступеня зниження рН сечі, що є позитивним з позиції метафілактики уратного нефролітіазу [25].

А.Е. Weinberg та співавтори (2014) продемонстрували прямий і статистично значущий зв'язок між рівнем глікозильованого гемоглобіну ( $\text{HbA}_{1c}$ ), фоном рівнем інсуліну, ІМТ та ризиком розвитку нефролітіазу.

$\text{HbA}_{1c}$  – показник компенсації ЦД2. Згідно з результатами цього дослідження, при декомпенсації ЦД2 ризик нефролітіазу збільшується. Велике значення має вираженість порушень вуглеводного обміну. Вірогідність нефролітіазу може бути знижена за рахунок стійкої компенсації порушень вуглеводного обміну. Гіперінсулінізм є наслідком зниження чутливості рецепторів до інсуліну (інсулінорезистентності), а це основний механізм розвитку ЦД2 [26]. Цікавими є дослідження Е.В. Gram і співавторів (2016), які встановили, що рівень  $\text{HbA}_{1c}$  має позитивну кореляцію з креатиніном крові, цитратом сечі, діурезом, рівнем ниркової екскреції кальцію. Пацієнти з ЦД2 мали більш низький рівень рН сечі, рівень екскреції кальцію і фосфату порівняно з контрольною групою [27]. Заслугує на увагу ситуація, коли у пацієнта є порушення вуглеводного обміну, але за своїми проявами вони не відповідають критеріям діагнозу «Цукровий діабет 2-го типу». Автори виявили достовірну позитивну кореляцію між частотою формування ниркових конкрементів та ізольованим порушенням толерантності до глюкози, ізольованою гіперглікемією натше. Визначення рівня глюкози та інсуліну в плазмі натше,  $\text{HbA}_{1c}$  дозволило оцінити зв'язок між цими показниками в розвитку СКХ і зробити висновок, що асоційований із порушеннями вуглеводного обміну підвищений ризик нефролітіазу формується доволі рано – ще на етапі порушення толерантності до глюкози, задовго до маніфестації ЦД2 [28–30].

Отже, окремі компоненти МС корелюють з підвищеним ризиком нефролітіазу. Безумовно, при збільшенні в одного пацієнта кількості компонентів МС пропорційно буде зростати і ризик виникнення захворювання. Відомо чимало даних, які підтверджують зв'язок СКХ з МС [31, 32]. В. West та співавтори (2008) продемонстрували, що при МС ризик виникнення спонтанних ниркових каменів у два рази вище, ніж без нього. За наявності трьох компонентів МС частота виявлення конкрементів становила 7,5%, за наявності п'яти компонентів – 9,8% [33].



Як пояснюється взаємозв'язок між МС або окремими його компонентами та ризиком виникнення уролітіазу? Один із найбільш важливих моментів – низька рН сечі, що знижує розчинність оксалату кальцію, сечової кислоти, цистину і сприяє утворенню відповідних каменів. Другим моментом є надлишкова кислотна екскреція, виснаження буферних систем, порушення в нирках амоніогенезу. Як вважає більшість вчених, амоній – ключ сечового буфера. При збільшенні кількості компонентів МС зростає ступінь порушення екскреції амонію, цьому сприяє інсулінорезистентність. Інсулін є стимулятором амоніогенезу, сприяє обміну  $\text{Na}^+$  і  $\text{H}^+$  в каналцях нирок, останній іде на утворення  $\text{NH}_4^+$  [34]. Гіперінсулінемія може сприяти збільшенню екскреції із сечею кальцію, сечової кислоти, оксалату, які є факторами ризику уролітіазу. Також має значення подагричний діатез і підвищення кількості сечової кислоти. Надмірна маса тіла та ожиріння пов'язані з підвищеним ризиком подагричного діатезу, який сприяє кислотній реакції сечі і утворенню каменів. У чоловіків з високою ІМТ концентрація сечової кислоти в сечі була на 13% вище, ніж у чоловіків з нормальним ІМТ. Поширеність подагри у цих чоловіків становила 30% порівняно з 18% у чоловіків з нормальною масою тіла. Цей самий ризик зафіксовано і в пацієнтів із ЦД2 [35]. Були виявлені і суттєві зв'язки між наступними показниками глікемічного контролю (рівнем глікозильованого гемоглобіну і глюкози в плазмі натще), резистентністю до інсуліну (інсулін плазми натще, оцінка моделі інсулінорезистентності – НОМА-IR) та ризиком утворенням конкрементів.

НОМА-IR – метод, що використовується в епідеміологічних дослідженнях для кількісної оцінки резистентності до інсуліну та визначення функції  $\beta$ -клітин). Найвищий шанс

фіксували при рівні  $\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$ , високих показниках рівня інсуліну натще та НОМА-IR. Заслугує на увагу надійний зв'язок  $\text{HbA}_{1c}$  з рівнем глюкози натще, оскільки  $\text{HbA}_{1c}$  є маркером довготривалого глікемічного контролю. Виражена резистентність до інсуліну супроводжується високою вірогідністю розвитку СКХ [36]. Тяжкість ЦД2, що визначена глікемічним контролем і резистентністю до інсуліну, є важливим фактором ризику розвитку уролітіазу.

Отже, за даними наукової літератури, на розвиток СКХ суттєво впливає метаболічний дисбаланс. У зв'язку зі збільшенням хворих на ЦД2, пацієнтів з ожирінням, наявністю МС розвиток СКХ за цих умов стає ще більшою проблемою і потребує подальших досліджень у плані зв'язання етіології, а також серйозних факторів ризику її виникнення. Відсутність даних про кількісний мінералогічний склад конкрементів, про метаболічні порушення у пацієнтів створює складності у встановленні причин утворення каменів. А це веде до того, що пацієнти після проведеного ефективного лікування доволі швидко потрапляють у стаціонар за рецидивом СКХ. Від ретельного вивчення порушень обміну речовин, місцевих патологічних змін уретеро-ренального комплексу, можливих факторів ризику, визначення тяжкості захворювання залежать наслідки хвороби та частота рецидиву. Велике значення має і активне продовження молекулярно-генетичних досліджень, направлених на вивчення зв'язків СКХ із спадковими факторами, що дозволить виявляти групи ризику та своєчасно застосовувати відповідні заходи лікування. Здатність виявляти фактори ризику утворення конкрементів буде сприяти зниженню захворюваності на СКХ, її профілактиці та метафілактиці рецидивування.

### Сведения об авторе

Слободянюк Вадим Анатольевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 01003, г. Киев, ул. Винниченко, 9а

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

- Roudakova K., Monga M. (2014). The evolving epidemiology of stone diseases. *Indian J. Urol.* 30: 44-48. doi: 10.4103/0970-1591.124206.
- Shoag J., Tasian G.E., Goldfarb D.S., Eisner B.H. (2015). The new epidemiology of nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 22(4): 273-278.
- Türk C., Petrick A., Sarica K., Scolarikos A., Straub M., Seitz C. (2016). EAU Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology.*
- Возианов А.Ф., Люлько А.В. (2001). Атлас: руководство по урологии (в 3 т.). Днепропетровск: РИА «Днепр-VAL» ISBN: 978-966-7616-21-2, 978-966-7616-20-5.
- Safarinejad M., Shafiei N., Safarinejad S. (2013). Association between polymorphisms in osteopontin gene (SPPI) and first episode calcium oxalate urolithiasis. *Urolithiasis*, 41(4): 303-313.
- Vezzoli G., Terranegra A., Aloia A. (2013). Decreased transcriptional activity of calcium sensing receptor gene promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98: 3839-3847.
- Tossetto E., Ceol M., Mezzabotta F., Ammenti A., Peruzzi L., Caruso M.R., Barbano G., Vezzoli G., Collussi G., Vergine G., Giordano M., Glorioso N., Degortes S., Soldati L., Sayer J., D'Angelo A., Anglani F. (2009). Novel mutations of the CLCN5 gene including a complex allele and a 5-prime UTR mutation in Dent disease 1. (Letter) *Clin. Genet.* 76: 413-416.
- Prie D., Huart V., Bakouh N., Planelles G., Dellis O., Gerard B., Hulin B., Benque-Blanchet F., Silve C., Grandchamp B., Friedlanger G. (2002). Nephrolithiasis and osteoporosis associated with phosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *New Eng. J. Med.* 347: 983-991.
- Keebaugh A.C., Sullivan R.T., Thomas J.W. (2007). Gene duplication and inactivation in the HPRT gene family. *Genomics.* 89: 134-142.
- Barbosa M., Lopes A., Mota C., Martins E., Oliveira J., Alves S., De Bonis P., do Ceu Mota M., Dias C., Rodrigues-Santos P., Fortuna A.M., Quelhas D., Lacerda L., Bisceglia L., Cardoso M.L. (2012). Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of patients. *Clin. Genet.* 81: 47-55.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Тупицына Т.В., Сломинский П.А., Калиниченко Д.Н. (2015). Связь одностороннего и двустороннего уролитиаза с генетическими факторами. *Экспер. и клин. урология.* 2: 68-70.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Тупицына Т.В., Сломинский П.А., Калиниченко Д.Н. (2015). A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible loci at 5q 35.3, 7p14.3 and 13q14.1. *PLoS Genet.* 8: e1002541
- Yasui T., Okada A., Urabe Y., (2013). A replication study for three nephrolithiasis loci at 5q35.3, 7p14.3 and 13q.14.1 in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 58: 588-593.
- Huang P.L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis. Model. Mech.* 2: 231-237.
- Scales C.D., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. (2012). Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur. Urol.* Vol. 62,(1): 160-165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. (2015). Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспер. и клин. урология.* 4, www.euro.ru.
- Rendina D., De Filippo G., De Pascale F., Zampa G., Muscarillo R., De Palma D., Ippolito R., Strazzullo P. (2013). The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant.* Vol. 28, Suppl. 4: 146-151.
- Otuncemur A., Ozbek E., Cakir S.S., Dursun M., Polat E.S., Ozcan L., Besiroglu H. (2015). Urolithiasis is associated with low serum testosterone levels in men. *Asch. Ital. Urol Androl.* vol. 87, 1: 83-86.
- Srikanthan P., Karlamangla A. (2011). Relative Muscle Mass in Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Clin. Endocrin. Metab.* First published ahead of print July 21.2011 as doi: 10.1210/jc.2011-0435.
- Гусакова Д.А., Калиниченко С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. (2015). Роль коррекции гипогонадизма в лечении и профилактике мочекаменной болезни у мужчин с метаболическим синдромом. *Проблемы эндокринологии*, 2: 12-20. doi: 10.14341/probl201561212-20.

22. Бова Ф.С. (2010). Уролитиаз и сахарный диабет. Особенности диагностики и лечения. Автореф. дисс. к.м.н. М., 25с.
23. Spero D. (2015). Diabetes and Kidney Stones. Published July 22, 2015 (<https://www.diabetessmanagement.com/blog/diabetes-and-kidney-stones>).
24. Bobulescu I.A., Maalouf N.M., Capolongo G., Adams-Huet B., Rosenthal T.R., Moe O.W., Sakhale K. (2013). Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 305(10): 1498-1503. Published online Sep. 11. doi: 10.1152 / ajprenal.00347.2013
25. Bellasi A., Di Micco L., Santoro D., Mazzocco S., De Simone E., Cozzolino M., Di Lullo L., Guastaffero P., Di Iorio B. (2016). UBI study investigators. Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 17(1): 158.
26. Weinberg A.E., Patel C.J., Chertow G.M., Leppert J.T. (2014) Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur. Urol.* 65(1):242-247. Doi : 10.1016/j.eurouro. 2013.03.026. Epub 2013 Mar 17.
27. Fram E.B., Moazami S., Stern J.M. (2016). The Effect of Disease Severity on 24-Hour Urine Parameters in Kidney Stone Patients With Type 2 Diabetes. *Urology*, 87:52-59. doi: 10.1016/j.urol.2015.10.013. Epub 2015 Oct 22.
28. Аполихин О.И., Калинченко С.Ю., Камалов А.А., Гусакова Д.А., Ефремов Е.А. (2011). Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома. Саратовский научно-медицинский журнал. 7(2): 117.
29. Lien T.H., Wu J.S., Yang Y.C., Sun Z.J., Chang C.J. (2016). The Effect of Glycemic Status on kidney Stone Disease in Patients with Prediabetes. *Diabetes Metab. J.* 40(2):161-166. Doi: 10.4093/dmj.2016.40.2.161.
30. Spatola L., Angelini C., Badalamenti S., Maringhini S., Gambaro G. (2016). Kidney stones diseases and glycaemic statuses: focus on the latest clinical evidences. 05 December 2016. doi: 10.1007/s 00240-016-0956-8.
31. Domingos F., Serra A. (2014). Metabolic syndrome: a multifaceted risk factor for kidney stones. *Scand J. Urol.* Vol. 48, 5:414-419.
32. Wong Y.V., Cook P., Somani B.K. (2015). The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int. J. Endocrinol.* 2015 Article ID 570674. doi: 10.1155/2015/570674. Epub 2015 Mar 22.
33. West B., Luke A., Durazo-Arvizu R.A. (2008). Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am. J. Kidney Dis.* 51(5):741-747. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030.
34. Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W. (2007). Low urine pH: a novel feature of metabolic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2:883-888.
35. Sansak E.B., Resorlu M., Akbas A., Gulpinar M.T., Aslan M., Resorlu B. (2015). Do Hypertension, diabetes mellitus and obesity increase the risk of severity of nephrolithiasis? *Pak. J. Med. Sci.*, 31(3):566-571. Doi: 10.12669/pjms.313.7086.

Статья поступила в редакцию 17.03.2020