

# Ризик розвитку та взаємозв'язок сечокам'яної хвороби та остеопорозу (Огляд літератури)

О.Д. Нікітін<sup>1</sup>, О.І. Нішкумай<sup>1</sup>, А.В. Корицький<sup>2</sup>, І.А. Кордубайло<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поширена патологія з утворенням конкрементів у нирках, сечоводі та сечовому міхурі. До високого ризику СКХ окрім сімейного анамнезу належать гіперпаратиреоз, гіпо- та гіпервітаміноз вітаміну D, гіперкальціурія та гіпероксалурія. Це зумовлено насамперед активацією кісткової резорбції з посиленням гіперкальціурії. Відомо, що у сечі кожної людини є невелика кількість сечовини, неорганічних солей, сечової кислоти, креатиніну та інших речовин. Основною причиною утворення конкрементів є певне порушення обміну речовин, що й призводить до утворення нерозчинних солей, з яких і формуються камені – урати, фосфати, оксалати тощо.

Одним з невирішених питань метафілактики СКХ є лікування і профілактика коморбідного з нею остеопорозу, оскільки для профілактики і лікування останнього використовують препарати кальцію і вітаміну D. Остеопороз та кальцифікація артерій часто збігаються за характером прояву, що вказує на дисбаланс у перерозподілі кальцію з переважним спрямуванням в судинну стінку.

З процесом кальцифікації судин тісно пов'язаний дефіцит вітаміну K2. У серцево-судинній системі при застосуванні антагоністів вітаміну K або дефіциті вітаміну K відбувається кальцифікація ендотелію кровоносних судин. Вплив білка остеокальцину на процеси каменеутворення дискутується. Наприклад, в деяких дослідженнях було встановлено, що високий рівень Gla-білка в сироватці крові пов'язаний із меншим ризиком утворення каменів у нирках.

За результатами дослідження добового аналізу сечі в EAU Guidelines (2022 р.) було оновлено рекомендації щодо метафілактики СКХ відносно питання користі/шкідливості додаткового вживання кальцію та вітаміну D у пацієнтів з нефролітіазом залежно від виду кристалурії.

Відсутність рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів із поєднаними патологіями (СКХ, ОП, серцево-судинні захворювання) спонукає до проведення комплексного оцінювання спільних факторів ризику, а також формування програм та алгоритмів щодо ранньої діагностики та розроблення рекомендацій щодо профілактики та попередження ускладнень. На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що на сьогодні питання вибору оптимальної тактики діагностики та лікування СКХ і остеопорозу все ще залишається дуже дискусійним та неоднозначним. Виникла необхідність поглибленого вивчення цієї тематики, розроблення комплексного диференційованого підходу до діагностики та лікування пацієнтів.

**Ключові слова:** нефролітіаз, остеопороз, судинна кальцифікація, рекомендації.

## The risk of the development and relationship of kidney stone disease and osteoporosis (Literature review)

O.D. Nikitin, O.I. Nishkumay, A.V. Korytskyi, I.A. Kordubailo

Urinary stone disease (USD) is a common pathology with the formation of calculi in the kidneys, ureter, and bladder. Besides the family history, hyperparathyroidism, hypo- and hypervitaminosis of vitamin D, hypercalciuria, and hyperoxaluria are the high risk factors for USD development. This is due primarily to the activation of bone resorption with increased hypercalciuria. It is known that in the urine of every person there is a small amount of urea, inorganic salts, uric acid, creatinine and other substances. The main reason for the formation of calculi is a certain metabolic disorder, which leads to the formation of insoluble salts from which stones are formed – urates, phosphates, oxalates, etc.

One of the unsolved problems in the metaphylaxis of USD is the treatment and prevention of osteoporosis which is comorbid with it, since calcium and vitamin D preparations are widely used for the prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis and arterial calcification often coincide in the nature of the manifestation, which indicates an imbalance in the redistribution of calcium with a predominant direction in the vascular the wall.

Vitamin K2 deficiency is closely related to the process of vascular calcification. In the cardiovascular system, with the use of vitamin K antagonists or vitamin K deficiency, calcification of the endothelium of blood vessels occurs. The effect of osteocalcin protein on stone formation processes is controversial. For example, some researchers have found that high serum level of Gla-protein is associated with a lower risk of kidney stones.

Based on the results of a daily urinalysis study, the EAU Guidelines (2022) updated the recommendations on metaphylactic USD regarding the benefit/harm of additional calcium and vitamin D use in patients with nephrolithiasis depending on the type of crystalluria. The absence of recommendations for the management of patients with combined pathologies (USD, osteoporosis, cardiovascular diseases) prompts a comprehensive assessment of common risk factors, as well as the formation of programs and algorithms for early diagnosis and the development of recommendations for the prevention and avoidance of complications.

Based on the literature analysis, it was established that today the issue of choosing the optimal management for diagnosis and treatment of USD and osteoporosis is still very controversial and ambiguous. There is a necessity for detailed study of this problem, the development of a complex differentiated approach to diagnosis and treatment of patients.

**Keywords:** nephrolithiasis, osteoporosis, vascular calcification, recommendations.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – мультифакторне захворювання, що пояснює причини її поширення у структурі захворюваності країн світу. Поширеність СКХ залежить від географічних, кліматичних, етнічних, дієтичних і генетичних факторів. Ризик рецидиву переважно визначається захворюванням або розладом, що викликає утворення каменів. Показники поширеності для уролітіазу коливаються від 1% до 20%. У країнах з високим рівнем життя, таких, як Швеція, Канада або США поширеність каменів у нирках помітно висока (>10%). Для деяких країн спостерігається її збільшення понад 37% за останні 20 років [2].

У дослідженні Global Burden of Disease (2019 р.) оцінювали захворюваність, поширеність та смертність для 369 захворювань і травм за 1990–2019 роки для 204 країн. Дослідження продемонструвало, що у всьому світі загальна кількість випадків та смертей, випадків, що пов'язані з інвалідністю за рахунок СКХ, збільшилися з 1990 р., тоді як стандартизовані за віком показники знизилися. Дослідження продемонструвало регіональні та соціально-демографічні відмінності. Так, наприклад, відсоток хвороби розподіляється нерівномірно: в Індії, Китаї та Російській Федерації нараховується майже половина глобальних випадків інцидентів до 2019 року. У Східній Азії, Північній Америці з високим рівнем доходу та Центральній Європі демонструється значне зниження, а такі регіони, як Карибський басейн, Південна Азія та Латинська Америка продемонстрували значне зростання.

У всьому світі захворюваність вища у чоловіків віком 50–69 років, ніж у жінок. Пояснення може бути в тому, що андрогени збільшують, а естрогени зменшують екскрецію оксалатів із сечею, концентрацію оксалату плазми та відкладення кристалів CaOx у нирках [38].

Попередні дослідження засвідчили, що ймовірність утворення каменю різниться географічно та соціально-економічно у всьому світі та залежить від клімату, харчування, рівня розвитку країни та інших факторів, які, як припускають, відіграють певну роль. Важливо відзначити, що СКХ розвивається в 1,3 раза частіше при супутньому цукровому діабеті, в 1,5 раза частіше при гіпертонії, а також у 2 рази частіше при метаболічному синдромі та серцево-судинних захворюваннях [35]. Існують докази зв'язку нефролітіазу з ризиком перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) за рахунок виникнення вторинного гіперпаратиреозу [1].

Згідно з класифікацією, причинами виникнення СКХ можуть бути такі фактори:

- інфекційні (магнію, амонію фосфат, амонію урат),
- неінфекційні (оксалат кальцію, фосфат кальцію, сечова кислота),
- пов'язані з генетичними дефектами (цистинові, ксантинові, дегідроаденинові) або побічною дією ліків [1].

Складним, але дуже важливим чинником є пошук факторів та груп ризику СКХ, оскільки це визначає ймовірність рецидиву, розвитку ХХН, мінеральних і кісткових розладів, а також є обов'язковим для фармакологічного лікування. Близько 50% випадків СКХ мають лише один рецидив протягом життя [11, 16]. Нещодавній огляд щодо вперше діагностованого епі-

зоду ниркової кольки виявив у 26% пацієнтів рецидив протягом п'яти років [5].

За типом конкременту та тяжкістю захворювання визначають низький або високий ризик каменеутворення [1]. До високого ризику СКХ належать: ранній початок розвитку, сімейний анамнез, рецидиви, інфекційна природа, гіперурікемія, гіперпаратиреоз, аномалії розвитку (губчасті нирки, уретральні стріктури), саркоїдоз, гіпервітаміноз D, нефрокальциноз, гастроінтестинальні захворювання (хвороба Крона, синдроми мальдигестії та мальабсорбції), генетичні фактори (цистинурія А, В типів; ренальний тубулярний ацидоз, первинна гіпероксалурия тощо), несприятливі фактори навколишнього середовища (висока навколишня температура, кадмієва інтоксикація тощо).

Певну роль у каменеутворенні відіграє стан мікробіоти. Бактерії, що продукують уреазу, наприклад *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providentia stuartii*, *Serratia* і *Morganella morganii* пов'язані з утворенням струв'яних каменів та рецидивом. Бактеріальна уреазу розщеплює сечовину і спричинює утворення аміаку, вуглекислого газу, що призводить до олужнення сечі та утворення фосфатних солей [38]. Більше 30 років тому була відкрита *Nanobacteria* (NB). Вважається, що NB відіграють роль у нуклеації кальцію, оскільки вони можуть виробляти достатню кількість апатиту кальцію в своїх клітинних стінках, щоб ініціювати патологічну кальцифікацію та утворення каменів. Їх навіть називають «кальцифікуючими наночастинками» [40].

Комплексне оцінювання ризику утворення каменів у пацієнтів також повинно включати ризик розвитку ХХН включно на термінальній стадії за рахунок вторинного та третинного гіперпаратиреозу. Це обумовлено насамперед активацією кісткової резорбції та посиленням гіперкальціурії [6]. Вторинний гіперпаратиреоз може бути наслідком як ХХН, так і дефіциту/недостатності вітаміну D. Внаслідок гіпокальціємії або дефіциту вітаміну D відбувається активація продукції паратгормону (ПТГ). Підвищення рівня ПТГ активізує остеокласти, що призводить до збільшення резорбції кістки. Остеобласти також беруть участь у цьому процесі, а саме: під впливом ПТГ вони посилено секретують прозапальні цитокіни (IL-1), яким притаманний остеокласт (активуючий ефект).

Внаслідок кісткової резорбції зростає концентрація кальцію в сироватці вже через 30–60 хв після посилення секреції ПТГ. При постійно підвищеному рівні ПТГ (при всіх видах гіперпаратиреозу) резорбція кісткової тканини переважає над формуванням, що є причиною зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Припускають, що посилення резорбції кісткової тканини при гіперпаратиреозі обумовлена не тільки активацією прозапальних цитокінів, а й прискореною проліферацією клітин-попередників остеокластів, на яких знаходяться рецептори до ПТГ.

Паратиреоїдний гормон стимулює продукцію компонентів органічного матриксу остеобластами. Тому при короткочасному періодичному уведенні ПТГ (протягом декількох днів) проявляється його анаболічний ефект утворення кісткової тканини. Паратиреоїдний

гормон стимулює реабсорбцію кальцію в дистальних звивистих каналцях і таким чином знижує екскрецію кальцію кальцію із сечею, пригнічує каналцеву реабсорбцію фосфату і регулює каналцевий транспорт бікарбонату і магнію. Окрім того, він стимулює синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  з  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у проксимальних звивистих каналцях, який посилює всмоктування кальцію в тонкому кішечнику. Вторинний гіперпаратиреоз, що активується гіпокальціємією внаслідок посилення резорбції та гіперкальціурії, призводить до формування матриці з подальшим утворенням мікролітів [7].

Асоціація СКХ з метаболічними захворюваннями кісткової тканини все частіше зустрічається у сучасній літературі як один з її провідних механізмів [8]. Це насамперед пов'язується з гіперкальцій- та гіпероксалурією [9]. За даними епідеміологічного дослідження у США (2016–2019 рр.), встановлено, що найпоширенішим типом каменів був оксалат кальцію –  $\text{CaOx}$  (79,2%), сечова кислота (14,3%), фосфат кальцію ( $\text{CaPO}_4$ ; 3,7%), цистин (0,51%), медикаментозно індукований (0,12%) і фосфат магнію амонію (0,04%) [33].

Один із патогенетичних механізмів гіперкальцій- та гіпероксалурії полягає в агрегації кристалів, яка спричинює утворення каменів. Нормальна сеча містить численні інгібітори, які діють як у конкуренції, так і в співпраці. Вони зменшують кристалізацію та пригнічують агрегацію кристалів у каналцевих епітеліальних клітинах. Ці інгібітори можна поділити на три групи: аніони, катіони металів і макромолекули.

Аніони, такі, як цитрат, ефективно пригнічують ріст кристалів при концентраціях вище 0,1 мМ. У більшості хворих на нефролітіаз знижена екскреція цитрату. Лужні добавки широко використовують при гіпоцитратуричному рецидивному нефролітіазі пацієнтів для відновлення виведення цитрату. Гідроксицитрат є структурним аналогом цитрату, який виявляє еквівалентну здатність до утворення комплексів з кальцієм для пригнічення кристалізації.

Катіони металів, таких, як магній, інгібують ріст кристалів і агрегацію, що є синергічним з цитратом в кислому середовищі. Первинна агрегація виникає лише в сечі при нефізіологічно високих концентраціях оксалату (>1 мМ), що як здається, має невелике значення для СКХ. З іншого боку, поверхні, які покриті макромолекулами, можуть індукувати агрегацію при вмісті оксалату 0,5 мМ. Також у літературі обговорюється, що існує внутрішньониркове походження каменів, коли кристали можуть зберігатися на пошкоджених ниркових каналцях [28].

Макромолекули (ММ) – найбільш ефективні інгібітори росту кристалів. До них належать остеопонтин (OPN), білок Хорсфолла-Тамма, протромбін сечі, фрагмент 1 (UPTF-1), нефрокальцин (Nc). Вплив макромолекул віддзеркалює вплив імунного механізму на прискорення каменеутворення. Накопичення макрофагів і пов'язане з макрофагами запалення або проти-запальний процес є провідними у розвитку СКХ. Вони відіграють вирішальну роль у кальцієвій оксалатурії. Макрофаги взаємодіють з OPN і фібронектином (FN), секретують різні медіатори (зокрема protein-1, monocyte chemoattractant protein-1 та інтерлейкін 8 (IL-8)).

Сили Ван-дер-Ваальса (VWF) є тим рушійним елементом, що притягує кристали проти електростатичного відштовхування їх електрично зарядженими поверхнями. Спочатку у сечі позитивно заряджені кристали стають негативно зарядженими за рахунок адсорбції аніонними ММ. Негативний заряд кристалів сприяє високому інгібуєчному потенціалу проти агрегації в сечі, коли електростатичне відштовхування перевищує тяжіння VWF.

Сучасні дослідження довели, що в сечі кристали переважно вкриті альбуміном, що є спорідненим протромбіну білком, остеопонтином та білками Хорсфолла Тамма. Такі поліаніонні субстанції здатні створювати негативні поверхневі потенціали на кристалах до -40 мВ. У необробленій цільній сечі агрегації  $\text{CaOx}$  можуть бути індуковані лише нефізіологічно високим вмістом оксалату і залишатись неактивними, що вивірнює дифузійне співвідношення між низько- і високомолекулярними речовинами. При такому перенасиченні агрегація може виникнути перед тим, як кристали будуть поглинуті повільно дифундуючими ММ. VWF має дуже обмежений діапазон активності, оскільки короткі відстані між кристалами є обов'язковими для агрегації. Це може реалізовуватися в штучних розчинах повільною магнітною активністю, що сприяє зіткненню кристалів. У сечі високі концентрації кристалів, тобто оксалатів, необхідні для первинної агрегації.

У дослідженні [9] було встановлено, що умова, коли кальціурія перевищує 1,0 мМ, є вирішальною для первинної агрегації. Це узгоджується з попередніми висновками, що агрегація в сечі виникає лише у разі вмісту оксалатів більше ніж 1 мМ. Однак попередньо сформовані частинки, такі, як гідроксиапатит (НАР) і  $\text{CaOx}$  зменшують необхідну кількість оксалатів для появи нових кристалів до 0,5 мМ. З того моменту, як частинки в сечі були поглинені ММ, їхні поверхні навряд чи можуть сприяти кристалізації завдяки зниженню поверхневої енергії, що необхідно для утворення нових кристалів [26]. Більш вірогідним поясненням є те, що електронегативне покриття сприяє кристалізації шляхом накопичення  $\text{Ca}^{2+}$ .

Виявлено, що концентрація загального кальцію вище 4 мМ зменшує виділення у сечі концентрації оксалату до 0,3 мМ, що необхідно для вторинної нуклеації та росту кристалів  $\text{CaOx}$  [27]. При такій доволі низькій концентрації оксалатів в умовах підвищеної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  кристали можуть зв'язуватися силами VWF. Згідно з електростатичними правилами, позитивно заряджені кристали повинні притягуватися електронегативними макромолекулами, покритими попередньо сформованими частинками. Після цього свіжоутворені кристали також покриваються макромолекулами, які стабілізують нові агрегати шляхом в'язкого зв'язування і може відбутися нове накопичення  $\text{Ca}^{2+}$ . Частинки НАР мають нижчий стимулюючий вплив на процес агрегації, ніж скупчення  $\text{CaOx}$ . Це можна пояснити слабшою адсорбцією макромолекул і меншою поверхнею кристалів НАР. Цікавий факт, що високий рН пригнічує первинну, а також НАР-індуковану агрегацію і є новим відкриттям в етіології

утворення каменів. Іони  $H^+$  зменшують концентрацію донорів протонів іонізованих макромолекул і  $Ca^{2+}$  хелаторів і, отже, напаяки збільшують  $Ca^{2+}$ .

За даними дослідження [9], зміни рН від 5,0 до 6,5 зменшило  $Ca^{2+}$  приблизно на 40%, а при помірній кальціурії навіть нижче значення відіграє вирішальну роль для агрегації. Було виявлено, що ідентична зміна рН підвищує електронегативність білків Хорсфолла Тамма приблизно на 30%. Відсутність впливу рН на вторинну агрегацію може бути наслідком протилежної реакції  $Ca^{2+}$  і макромолекул на зміни рН. Отже, вплив рН виключно на первинну агрегацію досягається зміною  $Ca^{2+}$  у сечі і підтримує теорію, що кристали агрегують перед тим, як вкритись макромолекулами. Схоже, що виражений вплив рН на НАР-індуковану агрегацію пов'язаний із розчинністю НАР, яка змінює рН сечі на відміну від  $CaOx$ . Інкубаційні експерименти НАР у сечі продемонстрували, що концентрації  $Ca$  і  $PO_4$  при рН 5,0 через розчинення кристалів підвищується, а при рН 6,5, коли новий фосфат кальцію випав, зменшується. Зсув  $Ca$  може пояснити, чому НАР переважно посилює агрегацію при низькому рН, коли завдяки розчиненню НАР накопичуються навколо нього  $Ca^{2+}$ .

Ще одним важливим стимулятором каменеутворення є рН сечі. Низький рН сечі може призвести до утворення  $CaOx$  кристалізації та осадження кристалів. Лужна сеча може також сприяти преципітації та зародженню кристалів  $CaOx$ . Лізоцим і лактоферин – це два нещодавно ідентифіковані білки, які спричинюють ріст кальцій-оксалат-моногідрату через прискорення швидкості нашарування кристалів на поверхні [38].

Якщо каменеутворення дійсно починається з кальцифікації нирок, пригнічення НАР індукованої агрегації високим рівнем рН є додатковим шляхом лікування СКХ методом залужнення сечі. До сьогодні метою лікування було збільшення цитрату та зниження рівня  $Ca^{2+}$  у сечі. Однак основною метою метафілактики каменю залишається попередження станів відносної гіпероксалурії, що викликають утворення та агрегацію  $CaOx$  і яких можна запобігти шляхом великого споживання рідини та обмеження оксалатів у їжі.

Одним із невирішених питань метафілактики СКХ є лікування і профілактика остеопорозу (ОП). Остеопороз – метаболічне захворювання кісткової тканини, що супроводжується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та спричинює виникнення серйозних ускладнень – вертебральних та невертебральних переломів [10]. За даними сучасних рекомендацій, первинною стратегією профілактики ОП є адекватне вживання кальційвмісних продуктів та вітаміну D у добовому раціоні, тобто щоденне споживання кальцію від 800 до 1200 мг і достатню кількість білка в їжі, що в ідеалі досягається за допомогою молочних продуктів. Для жінок у постменопаузі з підвищеним ризиком переломів слід рекомендувати добову дозу 800 МО холекальциферолу. Додатки кальцію доречні, якщо споживання з їжею становить менше 800 мг/день, а додатки вітаміну D рекомендують пацієнтам із ризиком або ознаками недостатності вітаміну D [10].

Остеопороз вважають «мовчазною епідемією» за рахунок безсимптомного розвитку та «спонтанного» виникнення ускладнень – переломів. У країнах Європейського Союзу (ЄС), за оцінками FRAX®, 18,44 млн жінок мають ймовірність переломів, яка дорівнює або перевищує таку у жінок із попередньою крихкістю за оцінкою FRAX® (тобто особи з порогом переломів або вище). Виходячи з консервативного припущення, що лікування призначається лише пацієнтам з високим ризиком, дані про призначення свідчать про те, що 57% жінок з високим ризиком не отримують спеціального лікування. Важливо, що серед пацієнтів із вже отриманими низькоенергетичними переломами (що характерно для ОП) менше 20% приймають терапію для попередження повторних майбутніх переломів протягом року після інциденту [10].

Проблема низької прихильності до профілактики та, що дивує, й лікування, полягає не тільки в недостатній інформованості пацієнтів. Насамперед це обумовлено страхом як пацієнтів, так і (що є більшою проблемою) лікарів, мати ускладнення від застосування препаратів кальцію та вітаміну D – СКХ, збільшення жорсткості судин та їх кальцифікацію, тромботичні ускладнення.

З одного боку, це можна пояснити резонансним висновком метааналізу 15 досліджень (липень 2010 року), який продемонстрував, що вживання кальцію без вітаміну D асоційований зі збільшенням ризику інфаркту міокарда (ВР = 1,27; 95% ДІ: 1,01–1,59;  $p = 0,038$ ). Також встановлено недостовірне збільшення ризику інсультів (ВР = 1,20; 95% ДІ: 0,96–1,50;  $p = 0,11$ ), раптової смерті (ВР = 1,18; 95% ДІ: 1,00–1,39;  $p = 0,057$ ) і загального ризику смерті (ВР = 1,09; 95% ДІ: 0,96–1,23;  $p = 0,18$ ). Проте слід зазначити, що в 13 з аналізованих 15 досліджень кальцій застосовували як монотерапію порівняно з групою плацебо і тільки в одному дослідженні порівнювали ефект монотерапії кальцієм та комбінованої терапії (кальцій і вітамін D). У зв'язку з цим встановлений авторами негативний ефект монотерапії кальцієм не може бути екстрапольований на дослідження з комбінованого його вживання з вітаміном D [11].

Існує асоціація між остеопорозом та кальцифікацією артерій, що може вказувати на дисбаланс у перерозподілі кальцію з переважним накопиченням його в судинній стінці. Обидва процеси модулюються системою RANK (receptor activation of nuclear factor –  $\kappa$ ppa-B) та остеопротегерином (ОПГ). Ці зв'язки у жінок у постменопаузі також може бути пов'язані як з естрогенним дефіцитом, так і з впливом прозапальних цитокинів, що беруть участь в атерогенезі і кістковому метаболізмі (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , ОПГ) [12].

Відомо, що IL-6 стимулює остеокластогенез, що призводить до втрати кісткової маси. Такі матричні білки, як колаген I типу, протеоглікан, OPN, остеонектин, ОПГ, які містяться і в кістках, і в матриці tunіcamedia судинної стінки, відіграють важливу роль у формуванні кісток та розвитку атеросклерозу [13]. Зміна концентрації остеопротегерину в ендотеліальних та гладком'язових клітинах судин може призводити до остеопорозу та кальцифікації судин [14]. Дис-



баланс співвідношення RANKL до OPG відіграє вирішальну роль у патогенезі захворювань кісток. Дійсно, дослідження на тваринах довели, що у мишей, в яких відсутній ген OPG, визначається важкий остеопороз, у той час як у тих, у яких відсутній ген RANK, розвивається важкий остеопетроз [30].

RANKL є одним з потенційних хемокінів, які приваблюють клітини раку простати (PCa) метастазувати в кісткову тканину. Ракові клітини мають високий тропізм до кісткової секреції паратгормон-спорідненого білка (PTHrP), який збільшує RANKL-опосередковану активність остеокластів, що призводить до остеолітичних метастазів. Зі свого боку фактори росту кісткового матриксу (наприклад, TGF- $\beta$ 1) стимулюють ріст ракових клітин, створюючи механізм «хибного кола». Цей механізм характерний, наприклад, для метастазів раку грудної залози. Навпаки, клітини PCa секретують фактори росту, такі, як ендотелін-1 (ET-1) і кісткові морфогенні білки, що вибірково стимулюють остеобластну проліферацію.

Гіпотетично, остеобласт-фенотипи є також результатом секреції серії протеаз, включно простатоспецифічний антиген (PSA), що інактивує PTHrP та інші проостеокластичні властивості. Хоча кісткові метастази PCa переважно є остеобластичними, вони містять важливий остеокластичний компонент. Гістологічними даними було продемонстровано, що метастази PCa є гетерогенною сумішшю остеолітичних і остеобластних уражень. Водночас важливість остеолітичної активності було продемонстровано в клінічних дослідженнях, що оцінюють ефективність бісфосфонатіву блокуванні опосередкованої остеокластами кісткової резорбції [31, 32]. Тому визначення маркерів кісткового ремоделювання є корисним з метою оцінювання остеолітичної резорбції кісткової тканини при кісткових метастазуваннях PCa.

Регуляція кісткового гомеостазу складна, все більше з'являється даних щодо патогенезу впливу сигнальних шляхів Wnt (the Wingless-type pathway) [15]. Сімейство Wnt-білків у людини складається з 19 різних Wnt, які зв'язуються з 15 рецепторами Frizzled (Fzd) або ко-рецепторами ліпопротеїдів низької щільності (LRP4-6). Wnt присутні у вигляді білків у позаклітинному середовищі. Вони діють як ліганди, що зв'язуються з рецепторами на клітинній мембрані. Підвищення Wnt-сигналізації супроводжується кісткоутворенням, а зниження сприяє пригніченню формування кісткової маси й порушенню розвитку кісток. Wnt-катеніновий шлях опосередковано зменшує темпи остеокластогенезу, стимулюючи секрецію OPG, який виступає інгібітором RANKL [16]. Існують поодинокі дослідження щодо впливу Wnt-катенінового шляху на кальцифікацію судин [36].

З процесом кальцифікації судин тісно пов'язаний дефіцит вітаміну K2. На сьогодні ідентифіковано 17 різних білків, що відносять до вітаміну K. Gla-білок, який кодується геном MGP, розташованим у людей на короткому плечі 12-ї хромосоми. Він є представником групи залежних від вітаміну K білків, що містять залишки  $\gamma$ -карбоксиглютамінової кислоти (Gla), відомий також під назвою «остеокальцин». Ці білки

знаходяться в кістках, серці та кровоносних судинах. Карбоксильований матричний протеїн Gla ефективно захищає кровоносні судини та може запобігати кальцифікації судинної стінки. Крім того, білок періостин може сприяти диференціюванню, агрегації, адгезії та проліферації остеобластів. Періостин також міститься в тканинах серця і може бути пов'язаний зі зміною серцевої функції.

Вітамін K-залежні білки можуть виконувати свої функції після  $\gamma$ -карбоксилювання вітаміном K та справляти синергічні або антагоністичні ефекти щодо один до одного. У серцево-судинній системі при застосуванні антагоністів вітаміну K або дефіциті вітаміну K відбувається кальцифікація ендотелію кровоносних судин, і клітини гладкої мускулатури судин перетворюються на клітини, подібні до остеобластів. І кісткова, і серцево-судинна системи тісно пов'язані під час ембріонального розвитку [17]. Новітні дані щодо механізмів кальцифікації судин вказують на необхідність ретельного підходу у виборі препаратів для профілактики та лікування поєднаної кардіологічної патології та метаболічних захворювань кісток. Вплив Gla-білка на процеси каменеутворення дискутуються.

Останні теорії нефролітіазу включають анатомічне ураження під назвою «бляшки Рендалла», які є кальцифікованими білуватими бляшками в ниркових сосочках, які можна візуалізувати під час ендоскопії. Вони вперше були описані американським урологом Олександром Рендаллом і вважаються осередком, на якому утворюється більшість кальцієво-оксалатних каменів у нирках. Подібно до бляшок, що утворюються під час кальцифікації судин, бляшки Рендалла складаються з кристалів фосфату кальцію, змішаних з органічною матрицею, що багата білками, такими, як інгібітор інтер- $\alpha$ -трипсину, а також ліпідами, і включає пов'язані з мембраною везикули або екзосоми, колагенові волокна та інші компоненти позаклітинного матриксу. Вважають, що вони виникають у внутрішньопаренхімально, починаючи з тонкої висхідної кінцівки петлі Генле. Ці відкладення, ймовірно, повільно ростуть протягом тривалого періоду, а потім ерозують через паренхіму і потрапляють у сосочок, де при контакті із сечею можуть спричинити утворення каменів [38].

Тканина нирки, що оточує бляшки Рендалла, пов'язана з наявністю класично активованих прозапальних макрофагів (також названих M1) і зниженою регуляцією альтернативно активованих протизапальних макрофагів (також названих M2). На тваринних моделях відкладення кристалів у нирках було пов'язане з утворенням активних форм кисню, активацією запалення та посиленням експресії молекул, залучених у запальний каскад, включаючи OPN, матричного білка Gla та  $\alpha$ 2-HS-глікопротеїну. Багато з цих молекул, включаючи OPN і матричний білок Gla, є добре відомими інгібіторами кальцифікації судин. Одна з гіпотез стверджує, що умови перенасичення сечі сприяють пошкодженню нирок, індукуючи виробництво активних форм кисню та окислювальний стрес, і що подальша запальна імунна відповідь сприяє ініціації бляшок Рендалла та утворенню кальцієвих каменів при активації Wnt/ $\beta$ -catenin-шляху [37]. У

дослідженні [41] за допомогою моделі багатофакторної логістичної регресії було встановлено, що високий рівень Gla-білка у сироватці крові був пов'язаний з меншим ризиком утворення каменів у нирках.

Сучасні дослідження вказують на асоціацію дефіциту/недостатності вітаміну D з розвитком кардіоваскулярної патології [18]. Проте деякі автори досить обережно ставляться до питання корисності та необхідності вживання в якості харчових добавок препаратів кальцію та вітаміну D [19]. Також невирішеними є питання щодо безпечності вживання саплементів у пацієнтів з ризиком розвитку та наявністю СКХ [22].

Отже, утворення каменів у нирках часто спричинює гіперкальціурія. Вітамін D, і особливо його активний метаболіт кальцитріол, збільшують засвоєння кальцію з їжею, позаяк екскреція кальцію із сечею прямо корелює з харчовим засвоєнням кальцію, метаболіти вітаміну D теоретично можуть збільшувати кальціурію та зумовлювати утворення сечових каменів. Проте донедавна існувало мало доказів того, що рівні 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові корелювали б з утворенням каменів у нирках, навіть якщо високі концентрації кальцитріолу часто спостерігаються в гіперкальціурічних каменеутворювачах. Низькі рівні 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові пов'язані з широким спектром захворювань, що призвело до значного збільшення призначення вітаміну D серед населення в цілому.

Водночас підвищена частота епізодів каменів у нирках спостерігалася у проспективних дослідженнях, які оцінювали вітамін D окремо або в поєднанні з добавками кальцію, а епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між високим рівнем 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові та утворенням каменів у нирках у деяких пацієнтів. Крім того, було показано, що екскреція кальцію із сечею збільшується у відповідь на вживання добавок вітаміну D, принаймні в деяких групах пацієнтів із СКХ. Ймовірно, що у схильних осіб може розвинути гіперкальціурія та утворення каменів у нирках у відповідь на вживання добавок вітаміну D [21]. У дослідженні Ketha et al. було продемонстровано, що у пацієнтів із нефролітіазом спостерігалася підвищення рівня кальцію в сироватці крові та рівня 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Підвищений рівень у сироватці концентрацію кальцію діє як стимулятор літогенезу, що безпосередньо регулюється кальцій-чутливими рецепторами [39].

За результатами дослідження добового аналізу сечі в EAU Guidelines у 2022 році було оновлено рекомендації щодо метафілактики СКХ відносно питання користі/шкідливості додаткового вживання кальцію та вітаміну D у пацієнтів з нефролітіазом залежно від виду кристалурії (рис. 1, 2).

Спираючись на рекомендації, розгляд питання щодо вживання препаратів кальцію буде залежати від оцінки добової кристалурії, факторів ризику, стану кісткової тканини, водного балансу [20]. Згідно із сучасними рекомендаціями, необхідно дотримуватися здорового підходу до змішаної, збалансованої дієти усіх харчових груп, без будь-яких надмірностей. Слід заохочувати споживання фруктів та овочів через сприятливий ефект клітковини, хоча роль останньої в профілактиці реци-

дивів каменів є дискусійною. Бажано дотримуватися лужного стану рН сечі; використання вегетаріанської дієти також його підвищує. Надмірне споживання продуктів, багатих його оксалати, слід обмежити або уникати, щоб запобігти високому навантаженню оксалатом, особливо у пацієнтів з високою екскрецією оксалатів. Хоча вітамін С є попередником оксалату, його роль як фактора ризику утворення кальцій-оксалатних каменів залишається дискусійним. Проте необхідно уникати його надмірне споживання при оксалатурії.

Тваринний білок не слід споживати в надлишку і обмежувати його до 0,8–1,0 г/кг тіла. Надмірне вживання тваринного білка має кілька ефектів, що зумовлюють утворення каменів, зокрема гіпоцитратурія, низький рН сечі, гіпероксалурія та гіперурикозурія. Кальцій не слід обмежувати, якщо для цього немає вагомих причин через зворотний зв'язок між харчовим кальцієм і утворенням каменів. Добова потреба в кальції становить від 1000 до 1200 мг. Добавки кальцію не рекомендуються, за винятком ентеральної гіпероксалурії, коли додатковий кальцій слід приймати під час їжі, щоб зв'язати кишковий оксалат. Літні люди, які не мають каменів у нирках в анамнезі, проте приймають добавки кальцію, повинні забезпечити достатнє споживання рідини для запобігання підвищенню концентрації кальцію в сечі і зменшення / усунення його підвищення. Відомо, що ризик утворення каменів у нирках пов'язаний із застосуванням добавок кальцію. Добове споживання NaCl не повинно перевищувати 3–5 г.

Високе споживання негативно впливає на склад сечі:

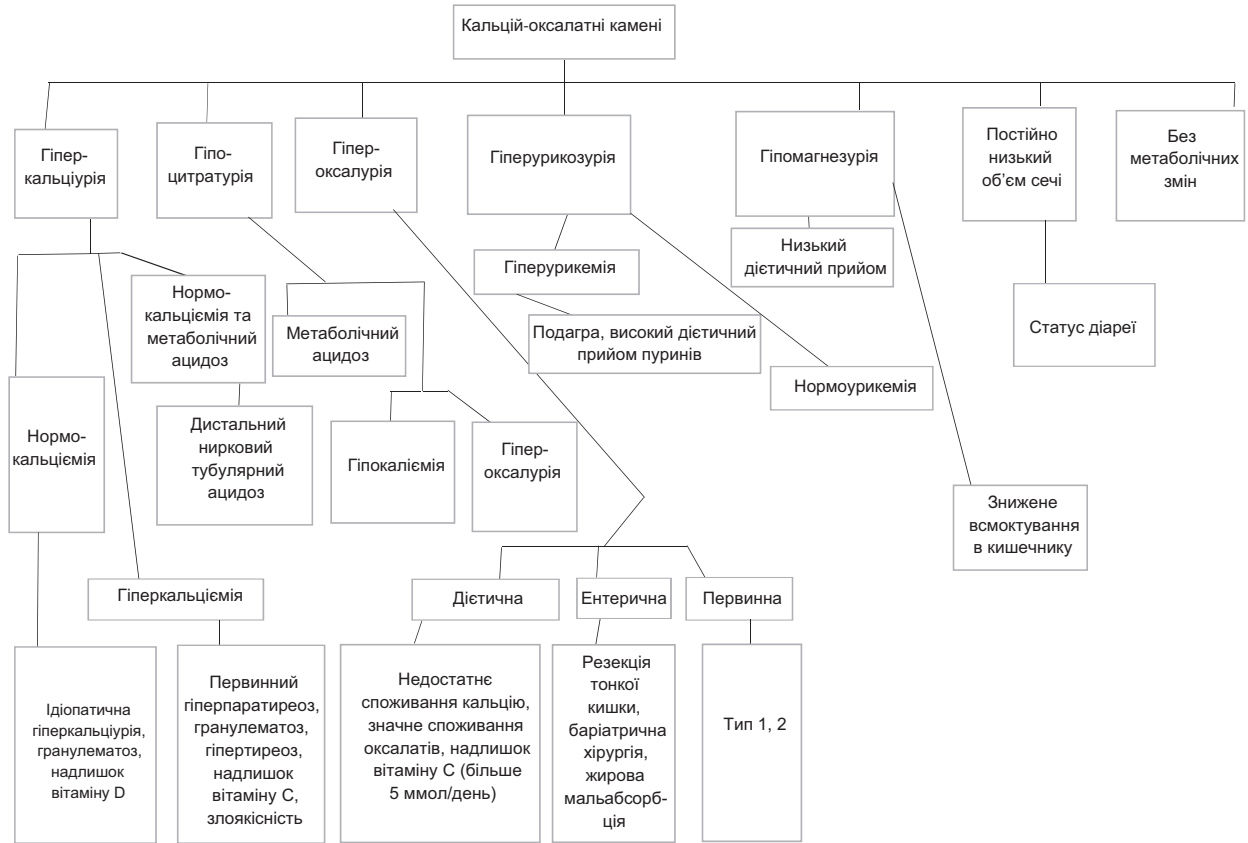
- екскреція кальцію збільшується за рахунок зниження каналцевої реабсорбції;
- цитрат сечі знижується через втрату бікарбонату;
- підвищений ризик утворення кристалів урату натрію.

Отже, утворення кальцієвих каменів можна зменшити шляхом обмеження натрію і тваринного білка. У пацієнтів із гіперурикозуричним оксалатом кальцію слід обмежити споживання їжі, багатой на пурин (не більше 500 мг/добу) [1].

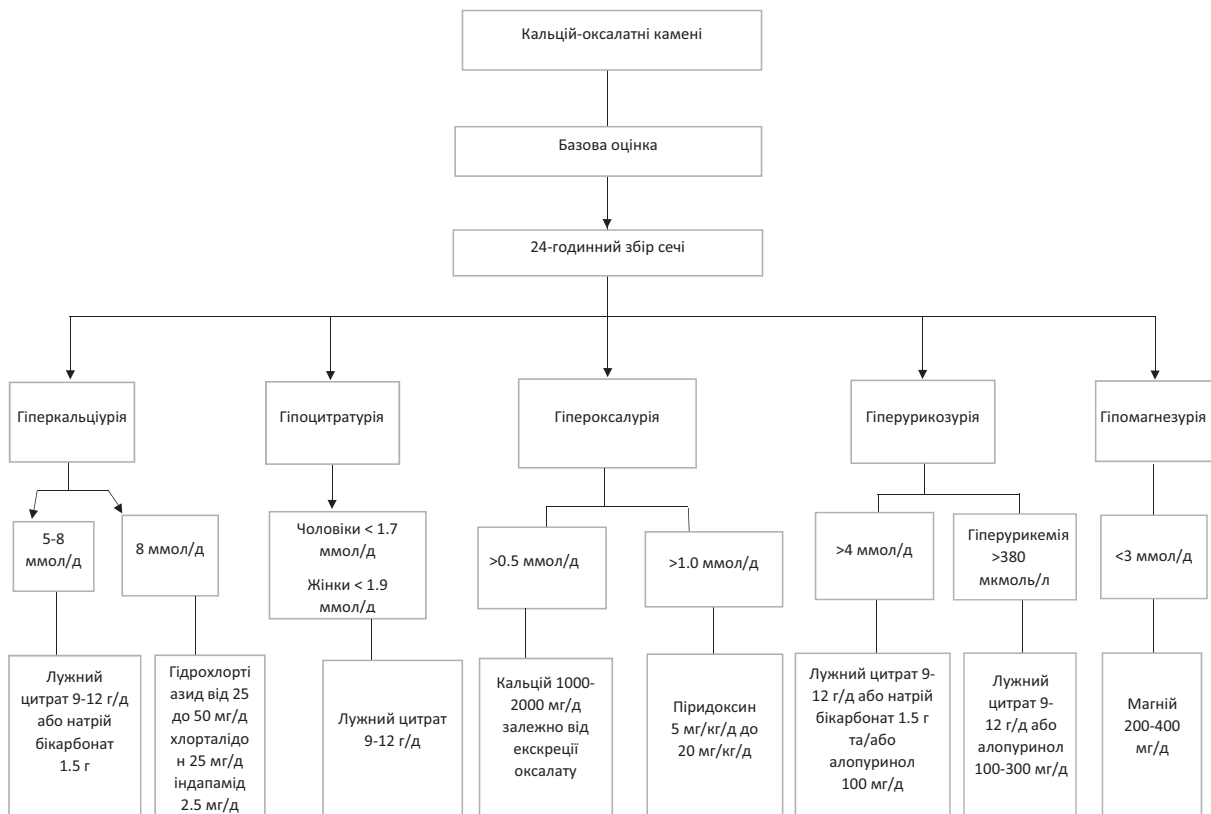
Цікавими є рекомендації щодо застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків при добовій гіперкальціурії понад 8 ммоль/д. Окрім того, тіазидні діуретики продемонстрували позитивний вплив щодо застосування у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини. За результатами дослідження [23] було встановлено зниження ризику переломів та збільшення кісткової маси, що не впливало на покращення мікроархітектури кісток (показник TBS – trabecular bone score). Відомо, що тіазидні діуретики є першою лінією терапії артеріальної гіпертензії [24]. Вони зменшують пульсовий тиск та позитивно впливають на прогноз [25]. Тому їхнє застосування при поєднаній патології (ОП, СКХ, ССЗ) вважають перспективним. Хоча інше дослідження [29] не довело взаємозв'язок між кальціурією та остеопорозом і низькоенергетичними переломами.

Дослідники припускають, що причина гіперкальціурії у більшості пацієнтів із каменями в нирках більше пов'язана з надмірним усмоктуванням кальцію з

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ



**Рис.1. Класифікація патогенезу кальцій/оксалатних каменів (EAUGuidelines 2022)**



**Рис. 2. Рекомендації щодо метафілактики кальцій-оксалатних каменів СКХ (EAUGuidelines 2022)**

кишечника («абсорбційна гіперкальціурія»), а не за рахунок надмірної резорбції кальцію з кісток («резорбтивна гіперкальціурія»). Проте вчені згодні, що пацієнти із СКХ можуть отримати користь від скринінгу рентгенденситометрії (ДХА) навіть за відсутності гіперкальціурії. У цьому дослідженні навпаки рівень екскреції цитрату асоційований з остеопорозом і переломами в когорті обстежених. Ця асоціація зберегалася після врахування різниці у віці індексу маси тіла – ключових факторів, що впливають на зниження мінеральної щільності кісток. Ці висновки підтверджують попередні дослідження, що залужнення сечі у пацієнтів з остеопорозом покращує маркери ремоделювання кісток і знижує ризик переломів.

Отже, відсутність рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів з поєднаними патологіями (СКХ, ОП, ССЗ) спонукає до проведення комплексної оцінки спільних

факторів ризику, а також формування програм та алгоритмів щодо ранньої діагностики та розроблення рекомендацій щодо профілактики та попередження ускладнень.

Окремим необхідним напрямом є детальне вивчення можливостей застосування сучасних комплексних препаратів кальцію, вітаміну D, вітаміну K2 з оцінкою впливу на жорсткість судин, систему гемостазу, екскреторну функцію нирок, оцінки безпечності щодо каменеутворення.

**Конфлікт інтересів:** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо даного рукопису.

**Фінансування:** За власні кошти авторів.

**Внесок авторів:** Усі автори брали участь у пошуку публікацій за даною тематикою.

**Згода на публікацію:** Автори дають згоду на публікацію.

### Відомості про авторів

**Нікітін Олег Дмитрович** – д-р мед. наук, завідувач кафедри, професор, кафедра урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Нішкунмай Ольга Іванівна** – д-р мед. наук, проф., доцент, кафедра внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 917-84-60. *E-mail:* nishkumay@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9958-0858

**Корицький Андрій Вікторович** – завідувач, урологічне відділення, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ

ORCID: 0000-0001-9607-591X

**Кордубайло Ілля Андрійович** – лікар-інтерн, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ

ORCID: 0000-0001-7087-561X

### Information about the authors

**Nikitin Oleh D.** – MD, Phd, DSc, Professor, head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Nishkumay Olha I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor, Department of Internal Medicine N 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 917-84-60. *E-mail:* nishkumay@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9958-0858

**Korytskyi Andrii V.** – MD, Head of the Urology Department, communal non-commercial enterprise “Kyiv Regional Clinical Hospital”, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9607-591X

**Kordubailo Illia A.** – Clinical Resident, communal non-commercial enterprise “Kyiv Regional Clinical Hospital”, Kyiv

ORCID: 0000-0001-7087-561X

### ПОСИЛАННЯ

1. European Association Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam [Internet]. 2022 July 1-4; Amsterdam. Amsterdam: EAU; 2022. Available from: <https://EAU-congress.uroweb.org/info-centre/>.
2. Katz JE, Soodana-Prakash N, Jain A, Parmar M, Smith N, Kryvenko O, et al. Influence of Age and Geography on Chemical Composition of 98043 Urinary Stones from the USA. *Eur Urol Open Scie.* 2021;34:19-26. doi: 10.1016/j.euros.2021.09.011.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* (London, England). 2019;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Lang J, Narendrula A, El-Zawahry A, Sindhwani P, Ekwenna O. Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data. *Eur Urol Open Science.* 2022;35:37-46. doi: 10.1016/j.euros.2021.10.008.
5. Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol.* 2017;30(2):227. doi: 10.1007/s40620-016-0283-8.
6. Taguchi K, Hamamoto S, Okada A, Tanaka Y, Sugino T, Unno R, et al. Low bone mineral density is a potential risk factor for symptom onset and related with hypocitraturia in urolithiasis patients: a single-center retrospective cohort study. *BMC Urol.* 2020;20(1):174. doi: 10.1186/s12894-020-00749-5.
7. Kordubailo I, Nikitin O, Nishkumay O, Samchuk P. Kidney stone diseases and osteoporosis – topic issues of comorbidity. *Scie Med Youth J.* 2021;127(4):38-43. doi: 0.32345/USMJ.4(127).2021.
8. Rendina D, De Filippo G, Iannuzzo G, Abate V, Strazzullo P, Falchetti A. Idiopathic Osteoporosis and Nephrolithiasis: Two Sides of the Same Coin? *Int J Mol Sci.* 2020;21:81-3. doi: 10.3390/ijms21218183.
9. Baumann JM, Affolter B, Caprez U, Henze U. Calcium oxalate aggregation in whole urine, new aspects of calcium stone formation and metaphylaxis. *European urology.* 2003;43(4):421-5. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00058-7.
10. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal



- women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
11. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010;341:3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.
12. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Mineral Metabol.* 2021;39(1):2-11. doi: 10.1007/s00774-020-01175-1.
13. Biscetti F, Ferraro PM, Hiatt WR, Angelini F, Nardella E, Cecchini AL, et al. Inflammatory Cytokines Associated With Failure of Lower-Extremity Endovascular Revascularization (LER): A Prospective Study of a Population With Diabetes. *Diabetes care.* 2019;42(10):1939-45. doi: 10.2337/dc19-0408.
14. Garcia-Gomez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. Osteoporosis y calcificación vascular: un escenario compartido. *Clinica e investigación en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad. Espanola de Arteriosclerosis.* 2020;32(1):33-42. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.008.
15. Tang CY, Wu M, Zhao D, Edwards D, McVicar A, Luo Y, et al. Runx1 is a central regulator of osteogenesis for bone homeostasis by orchestrating BMP and WNT signaling pathways. *PLoS genetics.* 2021;17(1):e1009233. doi: 10.1371/journal.pgen.1009233.
16. Povoroznyuka W, Hryhoryevoyi NV, Dyedukha NV. Vtorynnyy osteoporoz: monohrafiya. *Kropyvnytsky: Polium;* 2021. 524 s.
17. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Molecular medicine reports.* 2018;18(1):3-15. doi: 10.3892/mmr.2018.8940.
18. De la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2021;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
19. Heravi AS, Michos ED. Vitamin D and Calcium Supplements: Helpful, Harmful, or Neutral for Cardiovascular Risk? *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(3):207-13. doi: 10.14797/mdcj-15-3-207.
20. Penniston KL. Diet and Kidney Stones: The Ideal Questionnaire. *Eur Urol Focus.* 2021;7(1):9-12. doi: 10.1016/j.euf.2020.09.001.
21. Letavernier E, Daudon M. Vitamin D, Hypercalciuria and Kidney Stones. *Nutr.* 2018;10(3):366. doi: 10.3390/nu10030366.
22. Ferraro PM, Bargagli M. Dietetic and lifestyle recommendations for stone formers. *Consejos dietéticos y de estilo de vida en pacientes con litiasis urinarias. Arch Espanoles de Urol.* 2021;74(1):112-22.
23. Van der Burgh AC, Oliari Araghi S, Zillikens MC, Koromani F, Rivadeneira F, Van der Velde N, et al. The impact of thiazide diuretics on bone mineral density and the trabecular bone score: the Rotterdam Study. *Bone.* 2020;138:115475. doi: 10.1016/j.bone.2020.115475.
24. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Lauder L, Böhm M, Mahfoud F. Hypertension trials update. *J Hum Hypertension.* 2021;35(5):398-409. doi: 10.1038/s41371-020-00477-1.
25. Tang KS, Medeiros ED, Shah AD. Wide pulse pressure: A clinical review. *J Clin Hypert (Greenwich, Conn).* 2020;22(11):1960-7. doi: 10.1111/jch.14051.
26. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney International.* 1978;13(5):344-60. doi: 10.1038/ki.1978.53.
27. Baumann JM. Physico-chemical aspects of calcium stone formation. *Urol Res.* 1990;18(1):25-30. doi: 10.1007/BF00301524.
28. Asselman M, Verkoelen CF. Crystal-cell interaction in the pathogenesis of kidney stone disease. *Current Opinion in Urol.* 2002;12(4):271-6. doi: 10.1097/00042307-200207000-00002.
29. Ganesan C, Thomas IC, Romero R, Song S, Conti S, Elliott C, et al. Osteoporosis, Fractures, and Bone Mineral Density Screening in Veterans With Kidney Stone Disease. *J Miner Res.* 2021;36(5):872-8. doi: 10.1002/jbmr.4260.
30. Millera K, Stenzl A, Tombal B. Advances in the Therapy of Prostate Cancer-Induced Bone Disease: Current Insights and Future Perspectives on the RANK/RANKL. *Eur Urol Supplements.* 2009;8(9):747-52. doi: 10.1016/j.eursup.2009.07.001.
31. Christoph F, König F, Lebentrou S, Jandrig B, Krause H, Strenziok R, et al. RANKL/RANK/OPG cytokine receptor system: mRNA expression pattern in BPH, primary and metastatic prostate cancer disease. *World J Urol.* 2018;36(2):187-92. doi: 10.1007/s00345-017-2145-y.
32. Jakob A, Zahn MO, Nusch A, Werner T, Schnell R, Frank M, et al. Real-world patient-reported outcomes of breast cancer or prostate cancer patients receiving antiresorptive therapy for bone metastases: Final results of the PROBone registry study. *J Bone Oncol.* 2022;33:100420. doi: 10.1016/j.jbo.2022.100420.
33. Katz JE, Soodana-Prakash N, Jain A, Parmar M, Smith N, Kryvenko O, et al. Influence of Age and Geography on Chemical Composition of 98043 Urinary Stones from the USA. *Eur Urol Open Science.* 2021;34:19-26. doi: 10.1016/j.euro.2021.09.011.
34. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England).* 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
35. Lang J, Narendrula A, El-Zawahry A, Sindhwani P, Ekwenwa O. Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data. *Eur Urol Open Sci.* 2022;35:37-46. doi: 10.1016/j.euro.2021.10.008.
36. Reinhold S, Blankesteyn WM, Foulquier S. The Interplay of WNT and PPAR Signaling in Vascular Calcification. *Cells.* 2020;9(12):2658. doi: 10.3390/cells9122658.
37. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Natur Rev Nephrol.* 2021;17(6):417-33. doi: 10.1038/s41581-020-00392-1.
38. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med.* 2021;48(2):149. doi: 10.3892/ijmm.2021.4982.
39. Ketha H, Singh RJ, Grebe SK, Bergstralh EJ, Rule AD, Lieske JC, Kumar R. Altered Calcium and Vitamin D Homeostasis in First-Time Calcium Kidney Stone-Formers. *PLoS one.* 2015;10(9):e0137350. doi: 10.1371/journal.pone.0137350.
40. Wu J, Tao Z, Deng Y, Liu Q, Liu Y, Guan X, et al. Calcifying nanoparticles induce cytotoxicity mediated by ROS-JNK signaling pathways. *Urolithiasis.* 2019;47(2):125-35. doi: 10.1007/s00240-018-1048-8.
41. Castiglione V, Pottel H, Lieske JC, Lukas P, Cavalier E, Delanaye P, et al. Evaluation of inactive Matrix-Gla-Protein (MGP) as a biomarker for incident and recurrent kidney stones. *J Nephrol.* 2020;33(1):101-7. doi: 10.1007/s40620-019-00623-0.

*Стаття надійшла до редакції 01.08.2022. – Дата першого рішення 03.08.2022. – Стаття подана до друку 15.09.2022*