

Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования

Н.К. Гаджиев¹, В.А. Малхасян², Д.В. Мазуренко³, М.А. Гусейнов⁴, Н.С. Тагиров⁵

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова»; 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

² Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

³ Урологическая клиника Европейского медицинского центра, Москва

⁴ Институт последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедра урологии и андрологии, Москва

⁵ СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Гаджиев Н.К. – к.м.н., руководитель отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ Урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Gadjiev N. K. – PhD, urologist, head of endourological department of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Малхасян В.А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Malkhasyan V.A. – PhD, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Мазуренко Д.А. – к.м.н., заместитель руководителя. Европейский медицинский центр ЕМС, урологическая клиника, e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com

Mazurenko D.A. – PhD, urologist, vice director of urologic clinic. EMC. e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com

Гусейнов М.А. – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии института последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: dr.Guseynov@yandex.ru

Guseynov M.A. – urologist, postgraduate student of urology and andrology department of the Institute of Post-Graduate Professional Education Burnasyan FMBC of FMBA of Russia, e-mail: dr.Guseynov@yandex.ru

Тагиров Н.С. – к.м.н., врач-уролог. СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобной мученицы Елизаветы», e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Tagirov N.S. – PhD, urologist. St. Petersburg St Elisabeth City Hospital, e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. По данным нескольких популяционных исследований, распространенность мочекаменной болезни в мире составляет 3,5-9,6% [1-4]. При этом имеются существенные различия по этому показателю в различных странах. В странах Европы показатель распространенности колеблется в пределах 5-10%, в США 7-15%, в Канаде – 12%, в арабских странах достигает 20%, а странах Восточного полушария – около 1-5% [2-4].

Эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах, отмечают стойкую тенденцию к росту частоты выявления МКБ среди населения. Так, число впервые выявленных случаев МКБ на 100 000 населения возросло в США

с 58,7 (1950-1954 гг.) до 85,1 (2000 г.) [2], в Японии – с 43,7 (1965 г.) до 134 (2005 г.) [5] в России – с 123,3 (2002 г.) до 178 (2013 г.) [6]. В России доля МКБ среди всех урологических заболеваний достигает 40% [7]. В Великобритании за последние 10 лет зарегистрировано возрастание случаев нефролитиаза на 63%, а случаев уретероскопического лечения камней на 127% [8]. Тенденция к росту заболеваемости МКБ наблюдается независимо от пола, возраста и расовой принадлежности [3]. Наряду с ростом заболеваемости МКБ выявляется высокая частота рецидивирования заболевания, достигающая 50-75% в интервале 5-10 лет [8].

Единой концепции патогенеза мочекаменной болезни до сих пор не существует. Развитие заболевания связано с рядом сложных физико-химических процессов, происходящих как в организме в целом,

так и в почке и мочевыводящих путях. В настоящее время уролитиаз рассматривается как мультиэтиологическое заболевание, являющееся следствием нарушения функции мочевой системы, желудочно-кишечного тракта, генетических, гормональных и метаболических расстройств [9]. Хотя в этиологии МКБ значительную роль играют так называемые «немодифицируемые» факторы, такие как половая принадлежность, этнические особенности, географическое расположение, генетические особенности [4], однако, все больший интерес исследователей привлекает значимость «модифицируемых» факторов риска МКБ, таких как ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром (МС). Это в значительной степени связано с ростом частоты развития этих состояний в последние годы [10]. В связи с этим многие авторы придают большое значение

МС, свидетельством чего является ряд опубликованных в последние годы обзоров литературы о связи МС и МКБ [11,12]. За последние годы накопились новые научные данные, уточняющие взаимосвязь патогенеза метаболических нарушений и МКБ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ВЗАИМОСВЯЗИ МС И МКБ

Под МС понимают совокупность метаболических и функциональных нарушений, в основе которых лежит абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что проявляется гипергликемией натощак, гипертриглицеридемией, снижением уровня в крови холестерина липопротеидов высокой плотности и эссенциальной артериальной гипертензией [13,14]. Различными экспертными группами (Американской Ассоциацией Кардиологов – АНА, Всемирной Организацией Здравоохранения – ВОЗ, Европейской Группой Изучения Инсулинорезистентности – EGIR, 3-й редакцией Национальной Программы Изучения Холестерина – NCEP АТР III, Международной Федерации Диабета – IDF) предложены критерии диагностики МС, имеющие определенные различия. В соответствии с требованиями ВОЗ для установления диагноза МС необходимо наличие диабета, нарушения толерантности к глюкозе, гипергликемии натощак или инсулинорезистентности дополнительно к 2 или более основным компонентам МС. Согласно рекомендациям EGIR, для установления этого диагноза у больного должна иметься инсулинорезистентность в комбинации с двумя или более другими основными компонентами. Кроме того, имеются различия в количественном определении граничных значений таких параметров, как индекс массы тела, окружность живота, уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов

низкой плотности и артериальное давление [14].

Распространенность МС в общей популяции довольно высока и по данным разных исследований колеблется от 14 до 39% [15]. В последние годы накоплено достаточно данных, в том числе известных эпидемиологических исследований серии NHANES III (Обследование состояния национального здоровья и питания в США), указывающих на связь МКБ с МС [14,16,17]. Опубликованные результаты исследования состояния здоровья и питания (NHANS III), проведенного в США с 1988 по 1994 гг. и охватившего 8814 мужчин и женщин, продемонстрировали тесную корреляцию между МС и случаями МКБ. Наличие одновременно 4-х и более компонентов МС, диагностированного согласно критериям NCEP, увеличивает риск развития МКБ примерно в 2 раза. Отдельные компоненты МС, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия и сахарный диабет 2 типа независимо коррелируют с повышенным риском нефролитиаза [18].

Хотя имеются значительные различия в частоте выявления МКБ в разных странах, во всех исследованиях подтверждается существенная роль наличия артериальной гипертензии и метаболических изменений в виде избыточного веса, ожирения, диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии и их комбинаций в форме МС. Так, в Иране частота выявления МКБ составила 14,53%. Пациенты с нефролитиазом были моложе, имели более высокие уровни мочевой кислоты и индекса массы тела, чем в общей популяции населения [19]. В Китае при наличии уролитиаза в 1,74 раза чаще выявляется МС. Корреляционный анализ выявил достоверную связь между этими заболеваниями, причем она возрастала при увеличении количества компонентов МС у больных [20]. Мета-анализ англоязычной литературы показал,

что МС чаще ассоциируется с нефролитиазом (фактор риска 1,29). Это связано с одновременным действием двух групп факторов – метаболическими нарушениями, ведущими к развитию инсулинорезистентности и изменениями в составе мочи, способствующим камнеобразованию, вследствие действия особенностей питания, тканевого воспаления и молекулярными нарушениями, влияющими на транспорт метаболитов в мочу [21].

Междисциплинарный комплексный подход к исследованию взаимосвязи МС и МКБ позволил отнести МС не только к факторам риска мочекаменной формы уролитиаза, но и предложить считать МКБ новым компонентом МС [22]. По мнению некоторых авторов выявление камней почек может рассматриваться как почечное проявление МС, а его наличие должно учитываться у больных с так называемым идиопатическим нефролитиазом [17, 23].

Основными метаболическими нарушениями, ведущими к камнеобразованию у больных с МС, считаются абдоминальное ожирение с присущей ему дислипидемией, а также диабет 2-го типа или инсулинорезистентность с развитием гипергликемии и гиперинсулинемии. Другие компоненты МС также повышают риск развития уролитиаза.

Характерным признаком МС является ожирение, которое в последние годы считают важным фактором риска развития МКБ [10,16]. Существует прямая корреляция между заболеваемостью уролитиазом и степенью избыточного веса и ожирения как у мужчин, так и у женщин. Отмечено, что частота МКБ у страдающих ожирением мужчин и женщин выше, чем у лиц с нормальным весом в 1,7 и в 2,2 раза, соответственно [4]. Среди людей с ожирением частота развития уролитиаза возрастает на 75% по сравнению с людьми с нормальным весом [16,24]. Такая же тенденция имеет

место у больных с МС. При этом у них возрастает преимущественно частота образования камней из мочевой кислоты, а также уровень фосфатов и оксалатов в моче [17,21]. У людей с ожирением камни формируются в более раннем возрасте, а после лечения рецидив камнеобразования наступает скорее, чем у больных с нормальным весом [17]. У больных с МС и нефролитиазом проведение перкутанной нефролитотрипсии сопровождается более длительным оперативным вмешательством, связанным с большими размерами камня, более высоким риском развития осложнений, в том числе геморрагических, и увеличением послеоперационного койкодня [25].

E.N. Teilor и соавт. показали, что при наличии диабета 2-го типа вероятность развития МКБ составляет 1,31 у мужчин, 1,38 – у пожилых женщин и 1,68 – у молодых женщин по сравнению с людьми без диабета. В свою очередь риск развития диабета у пациентов с МКБ составляет 1,33 для пожилых женщин, 1,48 – для молодых женщин и 1,49 – для мужчин по сравнению с популяцией людей без нефролитиаза [26]. В исследовании, проведенном Y. Kabeya и соавт. на 2717 японцах, выявлено прогностическое значение развития сниженной толерантности к глюкозе (риск развития камней почек составляет 1,53) и артериальной гипертензии (риск = 1,42) [27].

Наличие нескольких компонентов МС определяет тяжесть метаболических нарушений и связано с частотой развития уролитиаза. Увеличение числа компонентов МС до трех и более (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и/или низкий уровень липопротеидов высокой плотности) приводит к возрастанию риска развития нефролитиаза до 1,48 по сравнению с лицами без этих факторов [27]. У больных, имеющих 4 фактора МС, в 1,8 раза

возрастает риск рецидива МКБ по сравнению с больными не имеющих этих факторов [28]. С увеличением числа факторов МС до 5 риск камнеобразования возрастает в 2 раза [24]. Мета-анализ литературы, проведенный Y. Wong и соавт., также подтвердил, что с увеличением числа факторов МС возрастает риск развития нефролитиаза [14].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Хотя в большинстве случаев у больных с МС выявляют камни, состоящие преимущественно из мочевой кислоты, тем не менее, часты случаи формирования кальций-оксалатного уролитиаза и существенно реже – камней другого состава [21,29]. В связи с этим в данном обзоре мы остановимся преимущественно на анализе литературы, посвященной взаимосвязи МС с уратным и кальций-оксалатным уролитиазом.

Исследовав минеральный состав мочевых камней у 437 больных с различной массой тела, С.А. Голованов и соавт. установили, что больные МКБ с индексом массы тела (ИМТ) более 33,1 кг/м² по сравнению с пациентами с нормальными значениями ИМТ имеют очень высокий риск формирования уратных камней (показатель отношения шансов (OR) 6,5; $p < 0,0001$), меньший риск образования фосфатных камней из карбонатапатита (OR 0,252; $p < 0,0001$) и повышенную склонность к формированию струвитных камней (OR 2,84; $p = 0,056$). Это было связано с повышенной суточной экскрецией у этих больных мочевой кислоты (в 1,15 раза, $p < 0,006$), фосфатов (в 1,18 раза, $p < 0,01$), более низким рН мочи ($p < 0,025$) [10].

Исследования патогенеза камнеобразования у больных с МС выявили его особенности для камней разного состава.

ПАТОГЕНЕЗ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕКИСЛЫХ КАМНЕЙ

Во всей популяции больных МКБ большинство камней почек являются кальций-содержащими, тогда как камни из мочевой кислоты встречаются лишь в 10-17% случаев, однако, среди пациентов с МС и ожирением частота их выявления возрастает до 63% [10].

По данным S.T. Cho и соавт. МС является независимым фактором риска формирования камней почек из мочевой кислоты. При этом с увеличением числа компонентов МС риск возрастает с 10,2% при наличии 1 компонента до 30,4% при наличии 4 компонентов [29].

В мире имеется значительная вариабельность частоты выявления мочекислых камней с преобладанием в странах Среднего Востока и отдельных странах Европы. При этом показано, что мочекислый нефролитиаз в странах Запада, как правило, сочетается с ожирением, сахарным диабетом и гипертензией, которые являются основными компонентами МС [12].

A. Trinchieri и соавт. по данным анализа литературы изучили распространенность мочекислых камней в 11 странах 5 континентов. Они выявили преобладание (prevalence) мочекислых камней $> 0,75\%$ в Таиланде, Пакистане, Саудовской Аравии, Иране, ЮАР, США и Австралии, в диапазоне 0,5%-0,75% – в Турции, Израиле, Южной Индии, Испании, Тайване, Германии и Бразилии, а $< 0,5\%$ – в Тунисе, Китае, Корее, Японии, Карибах, среди чернокожего населения ЮАР и Северной Индии. Они делают вывод, что помимо образа жизни с избыточным потреблением углеводов и насыщенных жирных кислот, важную роль играют географические факторы: в странах с жарким и сухим климатом из-за относительного обезвоживания уменьшается диурез при снижении рН мочи, что способствует развитию мочекислового уролитиаза [30].

Установлено, что среди больных сахарным диабетом 2-го типа, являющегося одним из основных компонентов МС, и нефролитиазом преобладают камни из мочевой кислоты. М. Daudon и соавт. в исследовании на 2464 пациентах показали, что среди больных диабетом 2-го типа мочекаменные камни составляют 35,7%, тогда как среди больных без диабета они выявляются лишь в 11% случаев. Поскольку среди больных с мочекаменным нефролитиазом в 27,8% случаев выявляется сахарный диабет, а среди больных с другим составом камней – лишь в 6,9%, авторы рекомендуют всем больным с выявленными камнями из мочевой кислоты проводить тест на толерантность к глюкозе [31]. По данным В. Hess и соавт., диабет 2-го типа чаще сопровождается мочекаменным уролитиазом (30-40% по сравнению с 5-10% в общей популяции), и, наоборот, среди больных с мочекаменными камнями частота выявления диабета также превышает общий уровень [32]. В исследовании С.У. Рак и соавт. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота встречаемости уратного нефролитиаза была в 6 раз выше, чем у пациентов из общей популяции [33].

Аналогичная ситуация имеется и у больных с ожирением и нефролитиазом. При этом установлено, что избыточная масса тела и диабет являются независимыми факторами риска развития мочекаменного нефролитиаза [31]. Т. Акман и соавт. также показали, что камни почек, состоящие из мочевой кислоты у больных с МС встречаются достоверно чаще, чем у пациентов без этих метаболических расстройств (21,9% и 4,1% соответственно) При этом у больных с МС чаще происходил рецидив камнеобразования (42,9% и 0%, соответственно) [34]. Значимость фактора ожирения подчеркивает тот факт, что нормализацию массы тела у пациентов с уратными камнями следует считать одним из главных

методов действенной профилактики уратного уролитиаза и его рецидивов наряду с другими методами метафилактики [10].

В литературе имеются сообщения о более высокой распространенности таких компонентов МС, как ожирение, СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемия у пациентов с мочекаменным уролитиазом по сравнению с пациентами, не имеющих камней почек [12]. По данным исследования А. Losito и соавт, артериальная гипертония также была независимым фактором риска формирования мочекаменных конкрементов [35]. При этом по данным Е.Н. Taylor и соавт. у пациентов с артериальной гипертонией при увеличении ИМТ повышалась концентрация и экскреция мочевой кислоты. [36]

Считается, что в основе формирования мочекаменных выделений три патофизиологических механизма: 1) гиперурикозурию; 2) резко кислую рН мочи; 3) низкий диурез, связанный с недостаточным количеством употребляемой жидкости. При этом высокая кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,5$) считается наиболее важным патогенетическим фактором [12, 37]. Даже в отсутствии гиперурикозурии низкий рН ($\leq 5,5$) может вести к кристаллизации солей мочевой кислоты и образованию камня [38]. Эти же факторы играют роль в камнеобразовании у больных с МС, но они имеют несколько иную значимость, чем у больных МКБ без МС.

Неожиданными результатами явились данные о том, что формирование мочекаменных не связано с концентрацией мочевой кислоты в моче у всех больных и у больных с МС [38,39]. Более того, ряд исследований показал, что у больных с инсулинорезистентностью клиренс мочевой кислоты оказывается сниженным [12]. Поэтому большее значение в формировании уратных камней при МС придают снижению рН мочи [38,39].

Доказательства того, что именно метаболические нарушения связаны с формированием мочекаменных представлено Maalouf N.M. и соавт., которые продемонстрировали, что у больных с МС без почечных камней также имеется сниженный рН мочи и степень снижения коррелирует с числом компонентов МС [39].

В этиологии ацидификации мочи у больных с мочекаменным уролитиазом основную роль играют 2 фактора – уменьшение экскреции ионов аммония с мочой и увеличение общей экскреции кислот с мочой [38]. Наличие обоих этих факторов продемонстрировано у больных диабетом 2-го типа без нефролитиаза и у пациентов с МС [39]. В исследовании со стандартизированной диетой также показано, что увеличенная суммарная экскреция кислот с мочой у этих больных связана с увеличенной их продукцией, то есть с определенными метаболическими нарушениями. У больных с мочекаменным нефролитиазом и у больных диабетом 2 типа, не имеющих камней почек, выявлено увеличение в 1,5 раза экскреции кислот с мочой по сравнению со здоровыми людьми. Предполагают, что это связано с инсулинорезистентностью [12, 38].

N.Abate и соавт. подтвердили связь ацидификации мочи с инсулинорезистентностью. В исследовании на больных с мочекаменными камнями и здоровых добровольцах с введением контролируемых доз инсулина с соответствующей диетой (гиперинсулинемический-эугликемический тест) они выявили снижение рН мочи, уменьшение экскреции ионов аммония и цитратов и увеличение экскреции кислот с мочой у больных с мочекаменным нефролитиазом по сравнению с нормой. Таким образом, у этих больных нарушен баланс между экскретируемыми кислотами и ионами аммония, что и вызывает ацидификацию мочи и предрасполагает к

образованию камней из мочевой кислоты. [40]

T.Y. Tran и соавт. у 18 из 30 больных с МС выявили индекс НОМА-IR (глюкоза x инсулин/405) более 5, что являлось признаком инсулинорезистентности. Среди этих больных размер камня был достоверно больше (17,6 мм против 6,3 мм) по сравнению с пациентами без выраженной инсулинорезистентности, а в суточной моче у них выявили более значительную экскрецию кальция (293 по сравнению с 159 мг/сутки), более низкую экскрецию цитратов (454 и 639 мг/сутки) и более низкий рН (5,83 и 6,33, соответственно) [41].

Механизм влияния инсулинорезистентности на ацидификацию мочи может быть связан с тем, что инсулин является стимулятором почечного аммионогенеза, что было показано на различных животных. Соответственно, при инсулинорезистентном состоянии нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции NH_4^+ [42]. Однако имеется и другое объяснение. В опытах *in vitro* показано, что на эпителии почечных канальцев имеются рецепторы инсулина и через эти рецепторы активируется Na^+/H^+ -обменник, что способствует реабсорбции ионов водорода [43]. Избыток инсулина ведет к усилению их захвату эпителиоцитами, где они связываются с аммиаком, образуя ион аммония, который не способен проникать через клеточную мембрану и попадать в просвет почечных канальцев [44].

В то же время по данным ряда авторов инсулинорезистентность является не единственным фактором камнеобразования. Не у всех больных диабетом формируются камни почек, что указывает на наличие других факторов риска. I.A. Bobulescu и соавт. сравнили 3 группы пациентов, сопоставимых по индексу массы тела: без диабета, с мочекислыми камнями почек; с

диабетом без камней почек; без диабета и камней почек и показали, что независимо от наличия диабета у больных с камнями почек выявлялся более низкий рН по сравнению с остальными группами. При этом у больных без диабета и мочекислыми камнями выявили снижение секреции аммония в мочу при нагрузке кислотами по сравнению с пациентами без нефролитиаза как при наличии диабета, так и без него [45].

У больных с диабетом, ожирением и МС в связи с диспропорцией потребления калорий и их утилизации происходит смещение метаболизма в сторону преобладания липогенеза, что может сопровождаться метаболическими изменениями, обозначаемыми термином «липотоксичность». Токсический эффект может быть связан с накоплением неэстерифицированных жирных кислот и их токсических метаболитов, включая ацил-коА, диацилглицерин и церамид [12]. В модельных экспериментах на крысах с ожирением и диабетом показано развитие NH_4^+ стеатоза почки и его влияние на процесс ацидификации мочи. Повышенный уровень триглицеридов в почке сопровождался сниженной концентрацией NH_4^+ и рН мочи при повышении концентрации аммиака в мембранах щеточной камеры проксимальных почечных канальцев [46].

В норме моча часто бывает перенасыщена в отношении мочевой кислоты, но ее кристаллизации не происходит, что связано с наличием определенных ингибиторов кристаллизации. Поэтому возможно, что для формирования мочекислых камней недостаточно только выраженной ацидификации мочи, но также необходимо уменьшение действия этих ингибиторов или дополнительное наличие промоуторов кристаллизации. В отличие от кальций-оксалатных камней роль ингибиторов в кристаллообразовании мочевой кислоты четко не доказана.

Однако, в опытах *in vitro* установлено, что наличие определенных молекул препятствует адгезии кристаллов мочевой кислоты на клетках культивируемого почечного эпителия, что подтверждает потенциальное участие микромолекул в ингибировании преципитации мочевой кислоты [47].

Обобщая представленные в этом разделе данные, можно заключить, что ключевыми звеньями патогенеза более частого развития уратного литиаза у больных с МС являются метаболические расстройства углеводного и липидного метаболизма в виде инсулинорезистентности, гипергликемии, сахарного диабета 2 типа и гипертриглицеридемии, причем комбинация этих факторов повышает риск камнеобразования. Их негативное действие реализуется на уровне почечных канальцев, приводя к эффекту «липотоксичности» и повреждению канальцевого эпителия. Следствием этого является ацидификация мочи вследствие снижения секреции ионов аммония (в том числе за счет прямого действия инсулина) и повышение общей экскреции кислот. Низкий рН мочи способствует кристаллизации мочевой кислоты, причем это может происходить при нормальных значениях ее концентрации в моче.

ПАТОГЕНЕЗ ОБРАЗОВАНИЯ Кальций-ОКСАЛАТНЫХ КАМНЕЙ

Помимо мочекислых конкрементов у пациентов с МС встречаются также камни с альтернативным химическим составом. Чаще всего это камни из оксалата кальция или смешанные камни (мочевая кислота/кальций оксалат). Кристаллы мочевой кислоты, которыми перенасыщена кислая моча пациентов с МС, могут служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов кальция оксалата [37, 48]. Данные О.В. Константиновой и

соавт. показали, что абдоминальное ожирение у пациентов женского пола с кальциевым уролитиазом сопровождается повышением сывороточной концентрации мочевой кислоты, что является фактором неблагоприятного прогноза течения кальций-оксалатной формы заболевания. Абдоминальное ожирение у пациентов мужского пола с кальциевым уролитиазом сопровождается повышением почечной суточной экскреции мочевой кислоты, общего кальция и неорганических фосфатов, что также свидетельствует о значении МС в генезе наиболее распространенных форм МКБ и о возможном неблагоприятном влиянии на течение заболевания у пациентов с мочекаменными камнями [49].

В исследовании, проведенном А. Cupisti и соавт., также была найдена взаимосвязь между компонентами МС и риском кальциевого нефролитиаза [24].

Несколько исследований сообщают о наличии положительной корреляции между ИМТ и экскрецией кальция и оксалатов и отрицательной – между ИМТ и экскрецией цитрата [36]. При ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 109 человек с МС без МКБ и 128 пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом, было показано, что в первой группе обследуемых экскреция кальция была выше и увеличивалась по мере увеличения компонентов МС. У пациентов из второй группы (с кальций-оксалатным нефролитиазом) факторы риска формирования конкрементов (гиперкальциурия, гипероксалурия) были выражены в большей степени, но, при этом, не были связаны с наличием или отсутствием МС и степенью его выраженности [49].

Получены экспериментальные подтверждения взаимосвязи МС и оксалатного уролитиаза. В отдельных группах животных моделировали МКБ путем добавления в питьевую воду 0,75% этиленгликоля,

МС – путем добавлению к корму 60% фруктозы и оба эти состояния (добавление к рациону 60% фруктозы и 0,75% этиленгликоля). В опытах с моделированием МС выявили развитие гипероксалурии при нарушении функции почек, проявляющейся снижением клиренса креатинина, отложением кристаллов солей в почечных канальцах, а также повышением продукции остепонтин. Эти изменения не выявлялись в других группах животных, что свидетельствует о влиянии МС на индукцию камнеобразования [50].

В опытах на генно-модифицированным мышам с дефицитом гена лептина, ведущего к развитию МС, изучали влияние содержания на высокожировой диете, добавления 1% этиленгликоля в питьевую воду или обоих патогенных факторов на развитие уролитиаза в сравнении с мышами, содержащимися на стандартной диете. В контрольной серии у мышей с МС на стандартной диете выявляли наличие гиперкальциурии, гиперфосфатурии и гиперлипидемии, а также липидные включения в моче и в эпителии почечных канальцев, что являлось проявлением МС. В серии с высокожировой диетой + 1% этиленгликоля выявили диффузное накопление кристаллов солей в ткани почки. У них также возрастала экскреция кристаллов кальций-оксалата с мочой, экспрессия остепонтин, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей- α и количество провоспалительных макрофагов в ткани почки. Эти данные свидетельствуют, что увеличение содержания минералов и липидов вследствие высокожировой диеты и токсического повреждения почки этиленгликолем приводит к секреции провоспалительных адипоцитокинов и к усилению миграции макрофагов в ткань почки, что стимулирует кристаллообразование у животных с МС [51].

При содержании генно-модифицированных крыс с диабетом на диете с ограниченной калорийностью и на аналогичной диете с повышенной физической нагрузкой отмечали снижение экскреции кальций-оксалатов, что, по мнению авторов, уменьшает риск уролитиаза [52].

В опытах *in vitro* совместно культивировали клетки почечных канальцев, адипоциты и макрофаги для имитации условий, возникающих в организме при МС. После 48 часов культивирования добавляли кристаллы моногидрата кальция оксалата и определяли количество кристаллов, адгезированных на поверхности клеток и экспрессию маркеров воспалительной реакции (макрофагальный хемоаттрактивный белок-1, фактор некроза опухолей α). Выявили, что даже до добавления кристаллов кальций-оксалата при совместном культивировании этих клеток отмечалось увеличение секреции маркеров воспаления по сравнению с культивированием одних почечных клеток, что указывает на их прямое взаимодействие. После добавления кристаллов кальций-оксалата их адгезия на поверхности эпителиальных клеток при их совместном культивировании с адипоцитами и макрофагами достоверно возрастала [53].

Связь МС с кальций-оксалатным уролитиазом, являющимся наиболее распространенной формой МКБ, сложная, и МС часто не рассматривается как фактор риска образования кальций-оксалатных камней почек. Патофизиология кальций-оксалатного нефролитиаза включает в себя повышенную экскрецию промоуторов литогенеза (кальция, оксалатов, мочевой кислоты и др.) при снижении экскреции ингибиторов (в частности, цитратов), изменение кислотности мочи, усиление образования бляшек Рэнделла и воспалительное повреждение эпителии почечных канальцев вследствие оксидантного стресса, вызванного инсулинорезистентностью, ■

являющейся основным компонентом МС [49]. Последний фактор способствует отложению кальция в субэпителиальной зоне с последующей адгезией кристаллов кальция оксалата в зоне расположения кальциевых депозитов, что становится местом последующего образования мочевых камней [55,56].

Поскольку предполагается, что к формированию бляшек Рэндалла может вести гиперкальцийурия, гипероксалурия, гипоцитратурия и микроτραвмы почек, что вызывает повреждение эпителия почечных канальцев, рассматривается вопрос о роли метаболических изменений у больных с МС в их развитии. Отмечена корреляция выраженности гиперкальцийурии с ожирением и МС, а также гипоцитратурией, а в отдельных случаях – с наличием метаболического ацидоза, и остеопении/остеопороза. В. М. Wrobel и соавт. также выявили связь ожирения с формированием кальций-оксалатных камней, причем выявили значимую корреляцию между индексом массы тела, гипоцитратурией и рН мочи [57]. Наличие дислипидемии у подростков с избыточным весом связано с увеличением риска камнеобразования за счет увеличения экскреции оксалатов и мочевой кислоты с мочой и снижением экскреции цитратов в моче [58].

Выявляли также взаимосвязь между инсулинорезистентностью и образованием кальций-содержащих камней [59]. У больных с инсулинорезистентностью часто отмечали снижение концентрации цитратов в моче с развитием кальциевого уролитиаза [24]. Гипоцитратурия развивается у 20-60% больных с кальций-содержащими мочевыми

камнями. R.A. DeFronzo и соавт. при обследовании здоровых молодых добровольцев, используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, показали, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой примерно на 60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации [60].

Некоторые люди имеют генетическую предрасположенность к развитию инсулинорезистентности, приводящей к МС. Выявлена значимость определенных генов, регулирующих метаболизм липидов, однако их роль в формировании клинических проявлений МС не установлена [61]. Показано влияние полиморфизма генов, кодирующих кальций-чувствительные рецепторы, рецепторы витамина Д и остеопонтина, что коррелирует с развитием кальций-оксалатного уролитиаза [62]. Учитывая относительную стабильность генома человека и значительный рост частоты выявления МС в последние годы, логично заключить более значительное влияние факторов окружающей среды и образа жизни, которые могут менять экспрессию этих генов [63].

Таким образом, в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза у больных с МС, в отличие от уратного литиаза, где ведущим фактором является инсулинорезистентность, большее значение имеет наличие ожирения и связанного с ним нарушения липидного обмена. Как клинические наблюдения, так и экспериментальные исследования свидетельствуют о негативном влиянии избытка продуктов липидного обмена на функцию почечных каналь-

цев с развитием гиперкальцийурии, гипероксалурии, гиперфосфатурии при снижении уровня цитратов в моче, что свидетельствует о повышении литогенных свойств мочи. Дополнительным негативным фактором является развитие низкоинтенсивного хронического воспаления в почке (вызванного в эксперименте этиленгликолем, а у больных – инсулинорезистентностью и липотоксичными метаболитами), что сопровождается усилением экспрессии провоспалительных цитокинов в почке и синтеза остеопонтина, участвующего в метаболизме кальция и усиливающего кальциурию. Индуцированное воспалением формирование бляшек Рэндалла под эпителием почечных сосочков может стимулировать адгезию кристаллов кальция и оксалатов на эпителиоцитах, что инициирует камнеобразование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о более частом развитии как мочекишлого, так и кальций-оксалатного уролитиаза у больных с МС. Основными факторами, способствующими этому, является ожирение, сопровождающейся дислипидемией и инсулинорезистентностью, одним из проявлений которой является нарушение амминогенеза в почке, ведущее к ацидификации мочи. Особенности патогенеза формирования мочекишлых и кальций-оксалатных камней связаны с преобладанием различных компонентов МС. Накопление новых данных позволило предложить считать нефролитиаз еще одним компонентом МС. ■

Ключевые слова: метаболический синдром, мочекаменная болезнь, мочекишлый уролитиаз, кальций-оксалатный уролитиаз, патогенез камнеобразования.

Key words: metabolic syndrome, urolithiasis, urolithiasis, calcium-oxalate urolithiasis, pathogenesis of stone formation.

Резюме:

Обзор посвящен анализу современной литературы взаимосвязи метаболического синдрома и мочекаменной болезни. Приводятся эпидемиологические данные по распространенности метаболического синдрома и мочекаменной болезни, свидетельствующие о более частом развитии мочекаменной болезни у людей с метаболическим синдромом. При этом выявляется зависимость между частотой развития мочекаменной болезни и тяжестью метаболического синдрома: с увеличением числа компонентов метаболического синдрома частота развития мочекаменной болезни возрастает. Проанализированы особенности патогенеза формирования камней разного состава у больных с метаболическим синдромом. В образовании мочекаменных камней, наиболее часто выявляемых при метаболическом синдроме, основную роль играют увеличение экскреции мочевой кислоты, как результат метаболических нарушений, и ацидификация мочи, обусловленная нарушением секреции ионов аммония в мочу при общем увеличении продукции кислот. Эти нарушения связаны с инсулинорезистентностью, имеющейся у больных с метаболическим синдромом. Реже у больных с метаболическим синдромом развивается кальций-оксалатный уролитиаз. Формирование этих камней также связано с инсулинорезистентностью, сопровождающейся дислипидемией, что ведет к накоплению продуктов липидного метаболизма в ткани почки и ее локальному повреждению продуктами оксидантного стресса с последующей кальцификацией и образованием бляшек Рэндалла, являющихся катализатором кристаллизации солей кальция и оксалатов. Инициатором камнеобразования также могут служить агрегаты из мочевой кислоты. Накопление данных о патогенезе развития нефролитиаза позволяет считать мочекаменную болезнь новым компонентом метаболического синдрома. Выявление камней почек может рассматриваться как почечное проявление метаболического синдрома, а его наличие должно учитываться у больных с так называемым идиопатическим нефролитиазом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Urolithiasis and metabolic syndrome. The pathophysiology of stone formation

N.K. Gajiyev, V.A. Malkhasyan, D.V. Mazurenko, M.A. Guseynov, N.S. Tagirov

The review is devoted to the analysis of modern literature on the relationship between metabolic syndrome and urolithiasis. Epidemiological data on the prevalence of metabolic syndrome and urolithiasis are presented, which indicate a more frequent development of urolithiasis in people with metabolic syndrome. This reveals the relationship between the incidence of urolithiasis and the severity of the metabolic syndrome: with an increase in the number of components of the metabolic syndrome, the incidence of urolithiasis increases. Features of the pathogenesis of formation of stones of different composition in patients with metabolic syndrome are analyzed. In the formation of uric acid stones, most often detected in the metabolic syndrome, the main role is played by the increase in uric acid excretion as a result of metabolic disorders and urinary acidification caused by a violation of the secretion of ammonium ions in urine with a general increase in the production of acids. These disorders are associated with insulin resistance, which is present in patients with metabolic syndrome. Rarely in patients with metabolic syndrome, calcium oxalate urolithiasis develops. The formation of these stones is also associated with insulin resistance accompanied by dyslipidemia, which leads to the accumulation of lipid metabolism products in the kidney tissue and its local damage by products of oxidative stress followed by calcification and the formation of Randall plaques, which catalyze the crystallization of calcium and oxalate salts. The initiator of stone formation can also serve as aggregates from uric acid. Accumulation of data on the pathogenesis of nephrolithiasis development allows us to consider urolithiasis as a new component of the metabolic syndrome. The detection of kidney stones can be considered as a renal manifestation of the metabolic syndrome, and its presence must be taken into account in patients with the so-called idiopathic nephrolithiasis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Curhan G, Goldfarb D. A. T. Epidemiology of Stone Disease. 2-nd International Consultation on Stone Disease. 2007. № 9. P.11-20. Urol Clin North Am. 2007 Aug; 34(3): 287-293. Или Goldfarb DTA, Curhan G (2008) Epidemiology of stone disease. In: Denstedt J, Khoury S (eds) Stone disease. *Health Publications*, Paris, pp 11-19
2. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006;69(4):760-764.
3. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;2(2-3): e86-e96.
4. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052]
5. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* 2008;71(2):209-213. doi: 10.1016/j.urology.2007.09.034.
6. Заболеваемость населения Российской Федерации в 2013 году: Статистические материалы. М.; 2014г. (электронная версия МЗ РФ и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ) Заболеваемость населения Российской Федерации в 2013 году (статистический сборник, 2014 г.); URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vsego_naseleniya/2010/zabolevaemost_2014.rar
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Рос-

ЛИТЕРАТУРА

- сийской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(1):4 – 11.
8. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int* 2012;109(7):1082–1087. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x.
9. Leanez Jiménez M, Candau Vargas-Zúñiga F, Reina Ruiz C. Urinary lithiasis as a systemic disease. *Arch Esp Urol* 2017;70(1):28-39.
10. Голованов С.А., А.В. Сивков, Н.В. Анохин, В.В. Дрожжева. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):94-99.
11. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):61-64.
12. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol* 2014; 27 (3): 241-245. doi: 10.1007/s40620-013-0034-z.
13. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433–438.
14. Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *J Endourol* 2016;30(3):246-53. doi: 10.1089/end.2015.0567.
15. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;(6):1853-78. doi: 10.1210/jc.2008-2291
16. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol* 2014;66(4):724-729. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.036.
17. Domingos F, Serra A. Metabolic syndrome: a multifaceted risk factor for kidney stones. *Scand J Urol* 2014;48(5):414-9. doi: 10.3109/21681805.2014.903513.
18. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):741–747. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030.
19. Moudi E, Hosseini SR, Bijani A. Nephrolithiasis in elderly population; effect of demographic characteristics. *J Nephropathol* 2017;6(2):63-68. doi: 10.15171/jnp.2017.11.
20. Lee YC, Huang SP, Juan YS, Huang TY, Liu CC. Impact of metabolic syndrome and its components on kidney stone in aging Taiwanese males. *Aging Male* 2016;19(3):197-201.
21. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol* 2014;27(4):371-6. doi: 10.1007/s40620-014-0085-9.
22. Filgueiras Pinto RD, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam Pract* 2013 Jun;30(3):276-81. doi: 10.1093/fampra/cms075
23. Haymann JP. Metabolic disorders: stones as first clinical manifestation of significant diseases. *World J Urol* 2015;33(2):187-92. doi: 10.1007/s00345-014-1391-5.
24. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, Bernabini G, Pasquali E, Carpi A, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 2007;61(1):86-90.
25. Nalbant I, Dede O, Sener NC, Ozturk U, Yesil S, Karakoyunlu AN, et al. The Effect of metabolic syndrome on the success and complications of percutaneous nephrolithotomy. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13(9):389-92. doi: 10.1089/met.2015.0041.
26. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230-1235. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x].
27. Kabeya Y, Kato K, Tomita M, Katsuki T, Oikawa Y, Shimada A, Atsumi Y. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones. *Intern Med* 2012;51:699-705. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6426.
28. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):923–929. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.028
29. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;20: 208-213. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x
30. Trinchieri A, Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult. *Urolithiasis*. 2017 Mar 3. doi: 10.1007/s00240-017-0962-5.
31. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2026-2033. doi: 10.1681/ASN.2006030262.
32. Hess B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. *Arab J Urol* 2012;10(3):258–264. doi: 10.1016/j.aju.2012.04.005
33. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;61(3):523–7.
34. Akman T, Binbay M, Erbin A, Tepeler A, Sari E, Kucuktopcu O, Ozgor F, Muslumanoglu A. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* 2012;110:e1079-e1083. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11548.x.
35. Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009;(1):137-41. doi: 10.1093/ndt/gfn468
36. Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan GC. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5):780-9.
37. Arrabal-Martín M, Cano-García MC, Arrabal-Polo MÁ, Domínguez-Amillo A, Canales-Casco N, de la Torre-Trillo J, Cózar-Olmo JM. Etiopathogenic factors of the different types of urinary lithiasis. *Arch Esp Urol* 2017;70(1):40-50.
38. Sakhaee, K. Uric Acid Metabolism and Uric Acid Stones. In: Rao PP, J.; Kavanagh, J., editors. *Urinary Tract Stone Disease*. Manchester, UK: Springer; 2011. p. 185-93.
39. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 883-888. Doi: 10.2215/CJN.00670207.
40. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386-392. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x.
41. Tran TY, Flynn M, O'Bell J, Pareek G. Calculated insulin resistance correlates with stone-forming urinary metabolic changes and greater

- stone burden in high-risk stone patients. *Clin Nephrol.* 2016;85(6):316-20. doi: 10.5414/CN108832.
42. Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012;40(2):171-175. doi: 10.1007/s00240-011-0403-9.
43. Fuster DG, Bobulescu IA, Zhang J, Wade J, Moe OW. Characterization of the regulation of renal Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by insulin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(2): F577-F585 doi: 10.1152/ajprenal.00240.2006.
44. Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, Ambühl PM. Insulin activates Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(3): F532-F539.
45. Bobulescu IA, Maalouf NM, Capolongo G, Adams-Huet B, Rosenthal TR, Moe OW, Sakhaee K. 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* 2013;305:F1498-F1503. doi: 10.1152/ajprenal.00374.2013.
46. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, McLeroy P, Moe OW. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(6):F1315-22. doi: 10.1152/ajprenal.00550.2007.
47. Koka RM, Huang E, Lieske JC. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278(6):F989-98.
48. Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM, Pasch A, Moe OW, Poindexter J, et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3201-9. doi: 10.1093/ndt/gfr703
49. Константинова О.В., Катиров М.И., Яненко Э.К., Калинин Д.Н., Гецаев Т.К. Ожирение и мочекаменная болезнь. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):65-67.
50. Sáenz-Medina J, Jorge E, Corbacho C, Santos M, Sánchez A, Soblechero P, et al. Metabolic syndrome contributes to renal injury mediated by hyperoxaluria in a murine model of nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2017 Apr 12. doi: 10.1007/s00240-017-0979-9. [Epub ahead of print]
51. Taguchi K, Okada A, Hamamoto S, Iwatsuki S, Naiki T, Ando R, Mizuno K, et al. Proinflammatory and metabolic changes facilitate renal crystal deposition in an obese mouse. Model of metabolic syndrome. *J Urol* 2015;194(6):1787-96. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.083.
52. Sasaki Y, Kohjimoto Y, Iba A, Matsumura N, Hara I. Weight loss intervention reduces the risk of kidney stone formation in a rat model of metabolic syndrome. *Int J Urol* 2015;22(4):404-9. doi: 10.1111/iju.12691.
53. Zuo L, Tozawa K, Okada A, Yasui T, Taguchi K, Ito Y, et al. A paracrine mechanism involving renal tubular cells, adipocytes and macrophages promotes kidney stone formation in a simulated metabolic syndrome environment. *J Urol* 2014;191(6):1906-12. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.013.
54. Daudon M, Bazin D, Letavernier E. Randall's plaque as the origin of calcium oxalate kidney stones. *Urolithiasis* 2015;43(suppl 1):5-11. doi: 10.1007/s00240-014-0703-y.
55. Khan SR, Canales BK. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs. *Urolithiasis,* 2015;43(suppl 1):109-123. doi: 10.1007/s00240-014-0705-9.
56. Khan SR. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis. *Transl Androl Urol* 2014;3(3):256-276.
57. Wrobel BM, Wrobel B, Hormann M, Strohmaier WL. Overweight and obesity: risk factors in calcium oxalate stone disease? *Adv Urol* 2012;2012: 438707. doi: 10.1155/2012/438707
58. Kirejczyk JK, Korzeniecka-Kozerska A, Baran M, Porowska H, Porowski T, Wasilewska A. Dyslipidaemia in overweight children and adolescents is associated with an increased risk of kidney stones. *Acta Paediatr* 2015;104(9):e407-13. doi: 10.1111/apa.13079.
59. Li H, Klett DE, Litteton R, Elder JS, Sammon JD. Role of insulin resistance in uric acid nephrolithiasis. *World J Nephrol* 2014;3(4):237-242. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.237.
60. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55(4):845-55. doi: 10.1172/JCI107996
61. Kristiansson K., Perola M., Tikkanen E. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5(2):242-249. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961482.
62. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, Kohri K. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol* 2017;24(1):32-38. doi: 10.1111/iju.13187.
63. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(2):127-34. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283292399

REFERENCES (16, 17)

6. Zabolevaemost naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu: Statisticheskie materialyi. M.; 2014g. (elektronnaya versiya MZ RF i TsNII organizatsii i informatizatsii zdravoohraneniya MZ RF) Zabolevaemost naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu (statisticheskiy sbornik, 2014 g.); URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vsego_naseleniya/2010/zabolevaemost_2014.rar (In Russian)
7. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(1):4 - 11. (In Russian)
10. Golovanov S.A., A.V. Sivkov, N.V. Anohin, V.V. Drozhzheva. Indeks massyi tela i himicheskiiy sostav mochevyyih kamney. [Body-mass index and chemical composition of urinary stones]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):94-99. (In Russian)
11. Gusakova D.A., Kalinchenko S.Yu., Kamalov A.A., Tishova Yu.A. Faktoryi riska razvitiya mochekamennoy bolezni u bolnyih s metabolicheskim sindromom. [Risk factors for the development of the urolithiasis in men with the metabolic syndrome]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):61-64. (In Russian)
49. Konstantinova O.V., Katibov M.I., Yanenko E.K., Kalinichenko D.N., Getsaev T.K. Ozhirenie i mochekamennaya bolezni. [Obesity and urolithiasis]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):65-67. (In Russian)