

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-74-86>

# Мочекаменная болезнь и риск инфаркта миокарда и инсульта

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**А.Е. Алфимов<sup>1</sup>, И.А. Шадеркин<sup>1</sup>, Г.С. Лебедев<sup>1</sup>, О.В. Леонтьев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), д. 1, стр. 2, Абрикосовский пер., Москва, 119435, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, д. 4/2, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

**Контакт:** Алфимов Александр Евгеньевич, [alex.alfimov@gmail.com](mailto:alex.alfimov@gmail.com)

## Аннотация:

**Введение.** В статье рассмотрены результаты исследований и мета-анализов, изучавших риски ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у больных мочекаменной болезнью (МКБ).

**Целью** настоящего обзора является критический анализ имеющихся исследований связи МКБ с ИБС и инсультом, а также оценка МКБ в ряду других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и оценка роли метафилактики МКБ в снижении этого риска.

**Материалы и методы.** Проведен поиск в международных и отечественных специализированных базах научных публикаций, было найдено 657 публикаций. Для данного обзора были выбраны 75 статей, опубликованных не позже 1.04.2021.

**Результаты.** Несмотря на противоречивые результаты исследований и высокую статистическую гетерогенность, все мета-анализы показали, что у больных МКБ риск ИБС, ИМ и инсульта повышен примерно на 20-40%. В сравнении с другими факторами риска ССЗ МКБ представляет собой умеренный риск, который диктует не только необходимость выявления и коррекции факторов «высокого» риска у больных МКБ, но и необходимость эффективной метафилактики. Исследований, подтверждающих эффективность метафилактики МКБ для снижения риска ССЗ, не существует. Однако можно предположить, что эффективная метафилактика, особенно у молодых пациентов, с применением дистанционных технологий, не только снижает риск рецидивов МКБ, но и поможет исправить нарушения метаболизма, запускающие общие с ССЗ патофизиологические процессы. Возможность того, что простые и недорогие меры, снижающие риск рецидивов МКБ, могут также снизить риск ИМ и инсульта, представляющих собой самую частую причину смерти и инвалидизации, обосновывает необходимость дальнейшего изучения.

**Выводы.** Для повышения эффективности метафилактики МКБ возможно применять дистанционный мониторинг с автоматической обработкой данных и регулярной обратной связью, контролем комплаенса и мотивацией пациента.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; сердечно-сосудистые заболевания; метаболический синдром; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2 типа; гиперинсулинемия; инсульт.

**Для цитирования:** Алфимов А.Е., Шадеркин И.А., Лебедев Г.С., Леонтьев О.В. Мочекаменная болезнь и риск инфаркта миокарда и инсульта. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(2)74-86; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-74-86>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-74-86>

# Nephrolithiasis and the risk of myocardial infarction and stroke

LITERATURE REVIEW

**A.E. Alfimov<sup>1</sup>, I.A. Shaderkin<sup>1</sup>, G.S. Lebedev<sup>1</sup>, O.V. Leontiev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Digital Medicine of the First Moscow State Medical University I.M. Sechenov (Sechenov University), Abrikosovskiy per., 1, bldg. 2, Moscow, 119435, Russia

<sup>2</sup> «All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. A. M. Nikiforov» Ministry of Emergency Situations of Russia, st. Academician Lebedeva, 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia

**Contacts:** Alexander E. Alfimov, [alex.alfimov@gmail.com](mailto:alex.alfimov@gmail.com)

## Summary:

**Introduction.** The article discusses the results of studies and meta-analyses that have studied the risks of coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI) and stroke in patients with urinary stone disease (USD).

**The purpose** of this review is to critically analyze the available studies on the association of USD with CHD and stroke, as well as to evaluate USD among other cardiovascular disease (CVD) risk factors and to assess the role of USD metaphylaxis in reducing this risk.

**Materials and methods.** The authors conducted a search in international and domestic specialized databases of scientific publications, 657 publications were found. For this review, 75 articles were selected that were published no later than April 1, 2021.

**Results.** Despite conflicting research results and high statistical heterogeneity, all meta-analyses have shown that patients with USD have an increased risk of coronary artery disease, MI, and stroke by about 20-40%. In comparison with other risk factors for CVD, USD represents a moderate risk, which dictates not only the need to identify and correct «high» risk factors in patients with USD, but also the need for effective metaphylaxis. There are no studies to support the efficacy of USD metaphylaxis in reducing the risk of CVD. However, it can be assumed that effective metaphylaxis, especially in young patients, using remote technologies, will not only reduce the risk of urolithiasis recurrence, but also help correct metabolic disorders that trigger pathophysiological processes common with CVD. The possibility that simple and inexpensive interventions that reduce the risk of recurrent urolithiasis may also reduce the risk of MI and stroke, the most common cause of death and disability, warrants further study.

**Conclusions.** To increase the effectiveness of USD metaphylaxis, it is possible to use remote monitoring with automatic data processing and regular feedback.

**Key words:** urolithiasis disease; cardiovascular diseases; metabolic syndrome; coronary heart disease; type 2 diabetes; hyperinsulinemia; stroke.

**For citation:** Alfimov A.E., Shaderkin I.A., Lebedev G.S., Leontiev O.V. Nephrolithiasis and the risk of myocardial infarction and stroke. Experimental and Clinical Urology, 2022;15(2)74-86; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-74-86>

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и распространенность мочекаменной болезни (МКБ) в России достаточно высока. В 2016 году зарегистрировано 219 803 новых случаев и 866 742 хронических больных МКБ [1]. МКБ может быть предиктором развития хронических системных заболеваний. Более 50 лет известно о связи МКБ с артериальной гипертензией известно более 50 лет, с метаболическим синдромом, ожирением, диабетом, остеопорозом, хронической почечной недостаточностью (ХПН) [2–14].

Особый интерес представляет связь МКБ с повышенным риском сердечно-сосудистых событий – ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом, как самых частых причин смерти и инвалидизации. В 2016 г. в РФ выявлено 187 240 случаев ИМ, 17,7% из которых умерли во время госпитализации, и более 400 000 случаев инсультов [15–16]. Около 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить, лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к работе [17].

Тот факт, что МКБ, воспринимаемая как относительно доброкачественное заболевание с редкими рецидивами и причиняющее преимущественно урологические проблемы, может быть связана с ИБС, ИМ и инсультом, заставляет по-новому взглянуть на это заболевание, изучить механизмы взаимосвязи и искать возможности для профилактики ИМ и инсульта у больных МКБ.

Результаты имеющихся исследований, посвященных связи МКБ с ИБС и инсультом, противоречивы – большинство из них подтверждают такую ассоциацию, однако есть исследования, не выявившие статистически достоверной связи. Метаанализы, обобщающие эти исследования, подтвердили наличие повышенного риска ИБС, ИМ и инсульта у больных МКБ. Однако размер выявленного эффекта был умеренный, а включенные в мета-анализы исследования отличались гетерогенностью.

Целью настоящего обзора является критический анализ имеющихся исследований связи МКБ с ИБС и инсультом, а также оценка МКБ в ряду других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и оценка роли метафилактики МКБ в снижении этого риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций для настоящего обзора проводился в электронной базе PubMed и регистру контролируемых исследований Кокрейна без ограничений по языку и дате публикации (не позднее 01.04.2021). Для поиска использовались следующие ключевые слова и

их сочетания: [(kidney calculi) OR (nephrolithiasis) OR (kidney stone) OR (renal stones) OR (renal calculus) OR (kidney stones) OR (kidney calculi) OR (nephrolith) OR (nephrolithiasis)] AND [(coronary heart disease) OR (cardiovascular disease) OR (myocardial ischemia) OR (myocardial infarction) OR (ischemic heart disease) OR (angina pectoris) OR (stroke) OR (CVD) OR (CHD) OR (MI) OR (cardiovascular events)]. Было найдено 657 публикаций, после изучения абстрактов было отобрано 44 публикации. Затем были исключены обзоры литературы – 5, исследования о связи МКБ с другими заболеваниями, кроме ИБС, ИМ и инсульта – 18. Дополнительно был проведен ручной поиск с использованием списков литературы из отобранных публикаций. В итоге для обзора было отобрано 23 исследования, в том числе 19 сравнительных исследований и 4 систематических обзора с метаанализом. Из каждой публикации были извлечены данные и представлены в табличном виде отдельно для исследований, включенных и не включенных в метаанализы. Риск контаминации контрольной группы оценивался как высокий в исследованиях, в которых в когорту больных МКБ попадало в несколько раз меньше участников, чем ожидалось для исследуемой популяции. Предполагалось, что невыявленные больные МКБ попадали в контрольную группу и контаминировали ее. В когортных исследованиях, где доля больных МКБ была сопоставима с долей МКБ в популяции, а также в исследованиях типа «match cohort» риск контаминации оценивался как умеренный. Для целей настоящего обзора не планировался синтез в виде еще одного метаанализа или в виде «зонтичного обзора» (анализа метаанализов).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Двенадцать из 19 отобранных сравнительных исследований вошли в 4 систематических обзора с метаанализами, а семь исследований не были включены в мета-анализы по следующим причинам: были опубликованы позже выполнения систематических обзоров, не отвечали критериям отбора, были отвергнуты авторами обзора.

В таблице 1 представлено распределение исследований по четырем мета-анализам.

Как видно из таблицы, набор исследований, включенных в мета-анализы во многом совпадает.

Два из 4-х мета-анализов [19, 20] изучали в качестве исходов ИБС и инсульт, в одном мета-анализе [21] исходом был только инсульт, в другом – только ИБС [18].

Дефиниция ИБС, применяемая в исследованиях, различалась. Как правило, она включала в себя инфаркт миокарда и/или вмешательства для реваскуляризации коронарных сосудов. Также могли применяться соответствующие коды международной классификации болезней. Это позволило в двух мета-анализах рассчитать

и привести риск ИБС и ИМ отдельно. В мета-анализе W. Cheungpasitporn приведен только общий риск ИБС [18].

Дефиниция инсульта в двух мета-анализах не включала в себя разделения на виды инсульта. Только в мета-анализе M. Yuan ишемический и геморрагический инсульты анализировались отдельно [21].

Все исследования, показавшие отсутствие связи МКБ с ИБС и инсультом или неоднозначный результат, отличались низким или средним качеством, высоким риском контаминации и несопоставимостью иссле-

дуемой и контрольной групп [22–24, 28, 30, 31, 35]. Этот факт, наряду с различающимися дефинициями исходов и разными методами формирования когорт, является возможным объяснением высокой статистической гетерогенности в мета-анализах.

Результаты всех 4-х мета-анализов показали, что МКБ связана с повышенным риском ИБС, ИМ и инсульта [18–21] (табл. 2).

При этом размер выявленного эффекта был умеренный (повышение риска на 20–40%), а гетерогенность во всех мета-анализах была высокой.

**Таблица 1. Список исследований связи МКБ с ИБС и инсультом, включенных в 4 мета-анализа**  
Table 1. List of studies linking USD to CHD and stroke included in 4 meta-analyses

Мета-анализы Method	W. Cheungpasitporn, 2014 [18]	Y. Liu, 2014 [19]	J.P. Peng, 2017 [20]	M. Yuan, 2021 [21]
Включенные в мета-анализы исследования	Только ИБС 5 исследований	ИБС и инсульт 6 исследований	ИБС и инсульт 8 исследований	Только инсульт 7 исследований
K. Westlund, 1973 [22]	ИБС		ИБС	
C. Li, 2005 [23]		Инсульт	Инсульт	Инсульт
B.H. Eisner, 2009 [24]		ИБС	ИБС	
A.D. Rule, 2010 [25]	ИБС	ИБС	ИБС	
F. Domingos, 2011 [26]	ИБС и инсульт			ИБС и инсульт
S.D. Chung, 2012 [27]		Инсульт		Инсульт
P. Ferraro, 2013 [28]	ИБС	ИБС	ИБС	
R.T. Alexander, 2014 [29]	ИБС и инсульт	ИБС и инсульт	ИБС и инсульт	ИБС и инсульт
J. Wirth 2014 [30]				ИБС и инсульт
L.M. Glover, 2016 [31]			ИБС и инсульт	
C.Y. Hsu, 2016 [32]			ИБС и инсульт	ИБС и инсульт
S.Y. Kim, 2020 [33]				Инсульт

**Таблица 2. Результаты мета-анализов, оценивающих риск ИБС и инсульта у больных МКБ**  
Table 2. Results of meta-analyses assessing the risk of coronary artery disease and stroke in patients with KSD

	ИМ	ИБС	Инсульт
W. Cheungpasitporn, 2014 [18] (95% ДИ)		1.24 (1,10-1,40)	
Y. Liu 2014 [19] (95% ДИ)	1,29 (1,10-1,52)	1.19 (1.05-1.35)	1,40 (1,20-1,64)
J.P. Peng 2017 [20] (95% ДИ)	1,24 (1,10-1,40)	1.24 (1.14-1.36)	1,21 (1,06-1,38)
M. Yuan 2021 [21] (95% ДИ)			1,24 (1,11-1,40)

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Следует отметить, что все рассматриваемые исследования имеют определенные ограничения, связанные с процессом разделения на исследуемую и контрольную когорты, а также с методикой оценки исходов.

**Ограничения, связанные с разделением на исследуемую и контрольную когорты**

В исследованиях, где такое разделение проводилось на основании медицинских записей, следует предполагать, что больные МКБ с бессимптомным течением и/или не обращавшиеся за медицинской помощью, попадали в контрольную когорту [34]. Это приводило к контаминации контрольной когорты. В тех же исследованиях, где в исследуемую когорту отбирали на основании опроса, также следует учитывать возможную контаминацию из-за забывчивости паци-

ентов, нежелания раскрывать данные о своем здоровье и др. Оценить контаминацию можно по доле выявленных больных МКБ в общей когорте и сравнению ее с распространенностью МКБ в популяции.

Например, в исследовании A. Afafa, было выявлено на основании опроса всего 1,3% больных МКБ среди участников японского регистра [35]. Это в несколько раз ниже распространенности МКБ среди японской популяции. Следует предположить, что остальные больные МКБ попали в контрольную когорту и контаминировали ее. В результате это исследование показало отсутствие связи МКБ в анамнезе с повышенным риском ССЗ.

Такой механизм контаминации особенно выражен в исследованиях, в которых среди субъектов из регистра или базы данных выделяют больных МКБ одним из указанных способов. При этом все или часть оставшихся участников регистра служат контролем. Исследуемая и контрольная когорты в этом случае

**Таблица 3. Особенности исследований, вошедших в 4 мета-анализа, оценивающих риск ИБС и инсульта у больных МКБ**  
Table 3. Features of studies included in 4 meta-analyses assessing the risk of coronary artery disease and stroke in patients with KSD

	Исходы	Продолжительность наблюдения	Исследуемая группа	Контрольная группа	Риск контаминации	Выводы авторов исследования	Результат исследования
K. Westlund, 1973 [22]	ИМ	5 лет	1316 пациентов, госпитализированных в 1950-59 гг. по поводу МКБ	Нет контрольной группы, риск ИМ сравнивали с данными страховой компании		Авторы признают, что качество данных оставляет желать лучшего	Число ИМ (n=33) за 5 лет у больных МКБ было близким к ожидаемому (n=34)
C. Li, 2005 [23]	Инсульт	5,7 лет (средн.)	446 участников исследования «Malmo Diet and Cancer» с нормальным АД и диагнозом МКБ, установленным при опросе или по медицинским записям	Более 10 тыс участников того же исследования с нормальным АД и без МКБ	Высокий/ Нет	Выявлены потенциально модифицируемые факторы риска инсульта среди субъектов с нормальным АД. Связь МКБ и инсульта статистически недостоверная	ОР* (95% ДИ) инсульт 1,80 (0,91-3,58)
B.H. Eisner, 2009 [24]	ИМ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сердечно-сосудистая (СС) смертность	13,7 лет (медиана)	426 пожилых женщин из исследования остеопороза с МКБ в анамнезе по данным опроса	Другие участницы исследования, общее число участниц – 9704, ср.взрст. 71,6 лет	Высокий/ Нет данных	ССЗ были достоверно больше распространены среди пожилых женщин с МКБ, по сравнению с таковыми без МКБ. При этом статистически достоверное влияние на СС смертность не подтверждено	ОР* (95% ДИ) ИМ 1,78 (1,22-2,62) Стенокардия 1.63 (1,18-2,25) ХСН 2,21 (1,29-3,79) СС смертность 1,14 (0,84-1,54)
A.D. Rule, 2010 [25]	ИМ	9 лет (средн.)	4 564 субъектов из регистра по изучению ИБС в округе Олмстед с диагнозом МКБ, установленным в период 1984-2003 гг.	10 860 субъектов без МКБ, отобранных среди участников того же регистра	Умеренный/ Нет	Риск ИМ у больных МКБ повышен	ОУ (95% ДИ) ИМ 1.31 (1,02–1,69)

\*ОР – относительный риск (Relative Risk или Risk Ratio). Отношение риска возникновения события (исхода) в одной группе к риску этого события (исхода) в другой группе

	Исходы	Продолжительность наблюдения	Исследуемая группа	Контрольная группа	Риск контаминации / Сопоставимость групп	Выводы авторов исследования	Результат исследования
F. Domingos, 2011 [26]	артериальная гипертензия (АГ), диабет, ИМ, инсульт	Кросс-секционное исследование	1701 больных МКБ по данным опроса 23 349 субъектов, отобранных из БД Португальского института статистики	21 648 субъектов без МКБ из той же БД	Умеренный/Нет	При МКБ выше частота хронических заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Исследование подтвердило связь МКБ и инсульта. Авторы объясняют эту связь более высокой частотой АГ и диабета у больных МКБ	ОР* (95% ДИ) ИМ 1,338 (1,003–1,786) Инсульт 1,330 (1,015–1,743)
S.D. Chung, 2012 [27]	Инсульт	5 лет	25 181 субъект из национальной базы страхования здоровья Тайваня с впервые выявленной МКБ	Субъекты из той же БД, без МКБ в анамнезе, подобранные по полу и возрасту в соотношении 1:5 (n= 125 905)	Умеренный/Есть	В период 5 лет инсульт более вероятен у больных МКБ	ОУ (95% ДИ) Инсульт 1,43 (1,35 – 1,50)
P. Ferraro, 2013 [28]	ИМ, Коронарная реваскуляризация (КР)	9-10 лет (медиана)	19 678 медработников-участники 3-х когортных наблюдательных программ (HPFS, NHS I&II), с МКБ в анамнезе по данным опроса	Контролем были другие участники когорт без МКБ в анамнезе (более 220 тыс)	Высокий/Нет	Риск ИБС при МКБ повышен только в 2х женских когортах NHS I и II, в мужской когорте HPFS статистически достоверная связь не установлена	ОР* (95% ДИ) ИБС В когорте NHS I (жен) 1,18 (1,08-1,28) В когорте NHS II (жен) 1,48 (1,23-1,78) В когорте HPFS (муж) 1,06 (0,99-1,13)
R.T. Alexander, 2014 [29]	ИМ, КР Инсульт	11лет (медиана)	25 232 субъектов с диагнозом МКБ по медицинским записям в базе данных (БД) Альберты (Канада) в 1997-2009гг	3,2 млн субъектов без МКБ из той же БД	Высокий/Нет	Образование камней в почках связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (ИМ, КР, инсульт)	ОУ (95% ДИ) ИМ 1,40 (1,3–1,51) КР 1,63(1,51–1,76) Инсульт 1,26 (1,12-1,42)
J. Writh, 2014 [30]	ИМ, Инсульт	8,1 лет (средн.)	2 645 участников исследования EPIC-Potsdam (35-65 л) с диагнозом МКБ в анамнезе, установленным при опросе**	21,845 участников того же исследования без МКБ в анамнезе по данным опроса	Высокий/Нет	Нет независимой связи между МКБ и СС риском. При этом СС факторы риска среди больных МКБ встречаются чаще, что обосновывает целевой скрининг для выявления и оценки СС факторов риска у больных МКБ	ОУ (95% ДИ) ИМ 1,13 (0,80 - 1,58) Инсульт 0,97 (0,68 - 1,39)
L.M. Glover, 2016 [31]	Расчетный 10-летний риск сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом (ASCVD)	10 лет	5 571 субъект, отобранных из регистра NHANES 2007-2012 гг. путем кластерного вероятностного сэмплинга для репрезентации этнического состава населения США	Число субъектов в контрольной группе в публикации не указано***	Высокий/Нет	Анамнез МКБ связан с повышенным риском СС событий, оцененным по шкале ASCVD, только у чернокожих неиспанского происхождения	ОШ**** (95% ДИ) СС события в течение 10 лет Общ. когорта - 1,03 (0,58-1,82) Чернокожие – 2,24 (1,08-4,66)
C.Y. Hsu, 2016 [32]	ИМ, Инсульт	10 лет	40 773 субъекта из национальной медицинской страховой БД Тайваня с недавним диагнозом МКБ в период 2000-2010	Субъекты из той же БД, совпадающие по возрасту и риску развития МКБ в соотношении 1:1	Умеренный/Есть	Анамнез МКБ связан с повышенным риском СС событий в азиатской популяции, что согласуется с эпидемиологическими данными для западных стран	ОУ (95% ДИ) ИМ 1,31 (1,09-1,56) Инсульт 1,39 (1,24-1,56)
S.Y. Kim, 2020 [33]	ИБС (коды I20- I25 по МКБ 10) Инсульт (коды I60- I69)	10 лет	19 103 субъекта старше 40 лет из национальной медицинской страховой БД Ю. Кореи с диагнозом МКБ, установленном при 2х и более обращениях за медпомощью в период 2002-2013	Субъекты из той же БД, не обращавшиеся по поводу МКБ в период 2002-2013 гг., подобранные по полу и возрасту в соотношении 1:4 (n= 76 412)	Умеренный/Есть	МКБ связана с повышенным риском инсульта и ИБС у мужчин и женщин старше 40 лет	ОУ (95% ДИ) ИБС 1,24 (1,18–1,31) Инсульт 1,18 (1,11–1,24)

\*\*1488 субъектов было исключено из анализа, так как вопрос о наличии МКБ был добавлен в опросник после начала исследования.

\*\*\*В другой публикации по этому же исследованию указаны 1 140 субъектов с МКБ и 11 866 субъектов без МКБ, всего 13 006 чел.

\*\*\*\*ОШ - Отношение шансов (Odds Ratio) . отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе. Шанс – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет

различаются по демографическим и клиническим показателям.

Другой метод формирования контрольной когорты, применяемый в части описываемых исследований, это так называемый «match cohort» [36]. Каждому больному МКБ подбирается сопоставимый по выбранным показателям субъект без МКБ. Этот метод обеспечивает сопоставимость исследуемой и контрольной когорты, однако не исключает полностью контаминацию контрольной когорты.

**Ограничения, связанные с методикой оценки исходов**

Дефиниции и методы оценки изучаемых исходов существенно различались в описываемых исследованиях. Это могло быть причиной высокой гетерогенности.


В ретроспективном исследовании K. Westlund, и соавт. не было контрольной группы [22] (табл. 3). В качестве контроля использовались расчетные оценки риска ИМ по данным страховой компании. Авторы мета-анализов, также как и авторы самого исследования, дали низкую оценку качеству этого исследования, тем не менее, включили его в свои систематические обзоры [18, 20].

В исследовании L.M. Glover и соавт. не проводилось наблюдения, а риск неблагоприятных исходов оценивался по шкале ASCVD, исходя из имевшихся факторов сердечно-сосудистого (СС) риска [31]. Этим оно отличается от остальных исследований, где учитывались реальные исходы, а не рассчитанные риски. При этом другое похожее на работу L.M. Glover [29], исследование H. Aydin, где риск сердечно-сосудистых событий определялся по шкалам Framingham и SCORE не было включено ни в один мета-анализ [37].

**Роль продолжительности и интенсивности литогенного процесса**

МКБ – неоднородное заболевание. Многие больные могут испытать всего один эпизод МКБ за всю жизнь, а некоторые – перенести несколько рецидивов. Можно предположить, что риск ССЗ у больных МКБ разной интенсивности может быть разным (табл. 4).

Субанализ в подгруппах в исследованиях S.F. Hung и соавт. и S.Y. Lin и соавт. это подтвердил [38, 39].

В обоих субанализах риск ССЗ был выше у больных с большим числом обращений к врачу и у больных с большим числом операций по поводу МКБ. 

**Таблица 4. Особенности исследований, не вошедших в мета-анализы, оценивающие риск ИБС, осложнений ИБС и инсульта у больных МКБ**

Table 4. Features of studies not included in meta-analyses assessing the risk of CHD, CHD complications and stroke in patients with USD

	Исходы	Продолжительность наблюдения	Исследуемая группа	Контрольная группа	Риск контаминации / Сопоставимость групп	Выводы авторов исследования	Результат исследования
Aydin, 2011 [37]	10 летний риск СС событий по шкале Framingham и 10 летний риск смерти по шкале SCORE	Без наблюдения, Только рассчитанные 10-летние риски	200 последовательных больных с кальций-оксалатным уролитиазом	200 подобранных по полу и возрасту здоровых субъектов	Умеренный/ Есть	Пациенты с кальций-оксалатным уролитиазом имеют повышенный риск ССЗ и смерти. У всех больных с первично выявленным уролитиазом необходим скрининг для выявления факторов СС риска	ОШ (95% ДИ) Риск ССЗ по шкале Framingham 8,36 (3,81–18,65) Риск смерти по шкале SCORE 3.02 (1,30–7,02)
Lin, 2016 [39]	Инсульт	13 лет	53 659 субъектов из национальной медицинской страховой БД Тайваня с диагнозом МКБ впервые установленным в период 1998-2010 гг.	Субъекты из той же БД, без МКБ, подобранные по полу, возрасту и др. в соотношении 1:4 (n=214 107)	Умеренный/ Есть	МКБ в анамнезе связана с повышенным риском развития ишемического инсульта, особенно у женщин, молодых людей и больных МКБ, требующих хирургического лечения	ОУ (95% ДИ) Инсульт – 1,06 (1,01–1,11)



	Исходы	Продолжительность наблюдения	Исследуемая группа	Контрольная группа	Риск контаминации / Сопоставимость групп	Выводы авторов исследования	Результат исследования
S.K. Lin, 2017 [72]	ИМ, Осложнения ИМ	9,5 лет	37 052 субъекта из национальной медицинской страховой БД Тайваня с диагнозом МКБ, установленным до 2003 г	Субъекты из той же БД, без МКБ, подобранные по полу, возрасту и др. в соотношении 1:4 (n=148 209)	Умеренный/ Есть	Больные МКБ имеют повышенный риск ИМ и осложнений ИМ, включая интубацию, сердечную недостаточность, шок и аритмию	ОУ (95% ДИ) ИМ – 1,07 (1,03–1,13) Интубация - 1.53 (1,36–1,73). ОРИТ –1,22 (1,13–1,33) Серд. недост-ть - 1,59 (1,42–1,78) Шок 1,53 (1,32–1,77) Аритмия 1,18 (1,06–1,33)
C.H. Lai, 2020 [73]	Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)	2,5 года	2 когорты больных МКБ из БД университета Вандербилта (VUMC, n=294) и национальной медицинской страховой БД Тайваня (NHIRD, n=12 285), перенесших ЧКВ в период 2015-2016 гг	Субъекты без МКБ из тех же БД, перенесшие ЧКВ подобранные по полу, возрасту и др. в соотношении 1:3 (n=858 и 36 855)	Умеренный/ Есть	Больные МКБ имеют повышенный риск ранних и поздних неблагоприятных исходов чрескожных коронарных вмешательств	ОШ (95% ДИ) Смерть 30 дн – 2,79 (1,15–6,69) ОУ (95% ДИ) ИМ 1 г. – 1,59 (1,13–2,24) (VUMC) ИМ 3 г. – 1,36 (1,02–1,81) (VUMC) ИМ 1 г. – 1,12 (1,03–1,21) (NHIRD) ИМ 3 г. – 1,14 (1,06–1,22) (NHIRD)
A. Arafa, 2020 [35]	ИМ, инсульт	12 лет	1,3% субъектов из когорты (n=89 037), отобранной из японского регистра JPHC, ответивших положительно на вопрос о МКБ в анамнезе	Оставшиеся 98,7% субъектов из указанной когорты	Высокий/ Нет	МКБ в анамнезе не связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых японцев	ОУ (95% ДИ) ИМ 1,04 (0,64–1,67) Инсульт 0,92 (0,71–1,20)
S.F. Hung, 2014 [38]	Острый коронарный синдром (ОКС) (ОКС=ИМ или нестабильная стенокардия)	10 лет	30 442 субъекта из национальной медицинской страховой БД Тайваня с диагнозом МКБ, установленном впервые в период 1995-2000 гг.	Субъекты из БД, подобранные по полу и возрасту в соотношении 1:4 (n= 121 768)	Умеренный/ Есть	МКБ связана с повышенным риском развития ОКС, особенно у мужчин младше 49 лет	ОУ (95% ДИ) ОКС 1,22 (1,05–1,4)
P.S. Chou 2017 [74]	Инсульт, Ишемический инсульт (ИИ), Геморрагический инсульт (ГИ)	5 лет	12 979 субъектов из национальной медицинской страховой БД Тайваня с диагнозом МКБ, установленном впервые в период 2001-2005 гг.	Субъекты из БД, подобранные по полу и возрасту в соотношении 1:4 (n= 64 895)	Умеренный/ Есть	У больных МКБ имеется повышенный риск ишемического и геморрагического инсультов.	ОУ (95% ДИ) Инсульт 1,19 (1,10–1,29) ИИ 1,16 (1,05–1,29) ГИ 1,30 (1,03–1,64)

Так в исследовании S.F. Hung и соавт. риск острого коронарного синдрома (ОКС) был выше в 3,9 раза при 3-х и более обращениях за помощью по поводу МКБ [38]. При том, что для всех больных МКБ, независимо от числа обращений, риск ОКС был выше в 1,47 раза. Оба сравнения проводились с контрольной группой (субъекты без МКБ).

В субанализе исследования S.Y. Lin и соавт. у субъектов, перенесших 3-4 (n=66) и более 4-х (n=79) операций по поводу МКБ, риск инсульта был в 8,2 и в 42,5 (!) раза выше по сравнению с больными МКБ, лечившимися только консервативно [39]. Не ясно, является ли высокий риск инсульта в этом случае следствием интенсивного и длительного течения общих для МКБ и ССЗ патологических процессов, или же это следствие повторяющихся хирургических вмешательств и их возможных осложнений.

На основании этих случаев можно сказать, что метафилактика МКБ приобретает особое значение и как средство избавления от урологических страданий и операций, и как возможное средство снижения риска инсульта и ИБС.

В исследовании R.T. Alexander и соавт. не анализировалось число эпизодов МКБ, но был проведен субанализ среди пациентов с разным числом камней. Риск ССЗ не зависел от числа камней [29].

Это позволяет предположить, что для активации значимых для ССЗ патофизиологических механизмов большее значение имеет общая продолжительность активного литогенного процесса, чем его интенсивность.

**Возможные объяснения связи МКБ с повышенным риском ИБС и инсультов**

Во всех анализируемых исследованиях не учитывались размер, число и локализация камней. Это затрудняет поиск механизмов связи МКБ и ССЗ. На сегодня нет общепринятого объяснения этой связи. Имеющиеся в литературе гипотезы можно условно разделить на 2 группы.

1. Гипотезы общих механизмов развития патологии.
2. Гипотезы общих факторов риска.

Мы также считаем необходимым рассмотреть гипотезу о том, что повышенный риск ССЗ является следствием лечения МКБ. При этом роль операций в повышении риска ССЗ мы ставим под сомнение, так как повышенный риск наблюдался в том числе и у бессимптомных больных МКБ.

Но мы не можем исключить, что длительное консервативное лечение МКБ может приводить к повышенному риску ССЗ. Известно, что длительный прием анальгетиков повышает риск ССЗ [40].

Однако мы считаем, что метафилактику МКБ следует рассматривать отдельно от других видов лечения МКБ, которые гипотетически могут повышать риск

ССЗ у больных МКБ. Нет никаких данных (результатов исследований или известных патофизиологических механизмов), указывающих на то, что меры метафилактики МКБ могут повышать риск ССЗ. Напротив, многие авторы считают, что метафилактика МКБ может снижать риск ССЗ [21, 26, 32, 41]. Основанием этому служит, в том числе тот факт, что многие меры метафилактики совпадают с мерами профилактики ИБС и инсульта.

**Гипотезы общих механизмов развития МКБ и ССЗ**

Первой гипотезой об общих механизмах развития МКБ и ССЗ можно считать теорию Рэндэлла, согласно которой агрегация кристаллов начинается с повреждения сосудов почечного сосочка [42]. Таким образом, атеросклеротическое повреждение играет роль очага и места образования камней в почках [43].

В литературе также рассматриваются следующие возможные общие механизмы развития МКБ и ССЗ:

1. Оксидативный стресс [44, 45].
2. Активация остеокластов, сопровождающаяся потерей минеральной плотности костей, кальциурией и повышением уровня пирофосфата с поражением и кальцификацией нефрона и артерий [46–48].
3. Нарушение функции почек, вызываемое МКБ, может быть фактором риска ССЗ [49].
4. Дисфункция и поражение эндотелия [50, 51].
5. Повышенный уровень мочевой кислоты отмечен и при МКБ и при ССЗ. Мочевая кислота вызывает повышение уровня С-реактивного белка. У больных МКБ повышен уровень следующих маркеров воспаления, характерных для атеросклероза: интерлейкина-6, сывороточного амилоида А, микроальбумина мочи, миелопероксидазы, 8-гидроксидеоксигуанозина, 3-нитротирозина [52]. Этот механизм связан с оксидативным стрессом и дисфункцией эндотелия [53].

**Гипотезы общих факторов риска МКБ и ССЗ**

Среди общих факторов риска для МКБ и ССЗ чаще всего упоминается метаболический синдром [5-9] (сочетание инсулин-резистентности, дислипидемии, ожирения, повышенного артериального давления (АД)).

Прежде чем эти общие патофизиологические механизмы и факторы риска реализуются в ИБС и инсульт, должен наблюдаться повышенный риск атеросклеротического поражения артерий у больных МКБ. Такие исследования есть – они обобщены в мета-анализе W. Luo и соавт., и подтверждают, что МКБ связана с повышенным риском атеросклероза, особенно коронарных и каротидных артерий [54]. Для коронарного атеросклероза ОШ=1,59, (95% ДИ=1,44-1,75), для каротидного атеросклероза ОШ=1,68, (95% ДИ=1,23-2,29). Примечательно, что риск атеросклероза у больных МКБ не зависел от уровня мочевой кислоты, ■



а также от уровня дислипидемии и артериального давления. Авторы мета-анализа делают вывод, что МКБ может быть независимым фактором риска атеросклероза [54].

### **Итоги для клинической практики**

Во многих исследованиях при анализе в подгруппах был выявлен более высокий риск ССЗ у больных МКБ женского пола и у более молодых субъектов. Н. Dai и соавт. предположили, что более высокая частота мочевых инфекций может быть причиной более высокого риска ССЗ у женщин, чем у мужчин, больных МКБ [55]. Поэтому регулярный контроль инфекционного воспаления при МКБ может оказаться полезным не только для снижения риска рецидива МКБ, но и для снижения риска ССЗ. Такой регулярный контроль удобно осуществлять стандартными тест-полосками, предпочтительно с использованием портативных автоматических анализаторов, передающих результаты анализов в систему дистанционного мониторинга [56, 57].

Повышенный риск ИМ и инсульта у молодых (20-34 л.) и среднего возраста (35-49 л.) больных МКБ заслуживает особого внимания по следующим причинам [21, 39]:

- во-первых, молодые люди реже имеют другие факторы риска и, как правило, относятся к группе низкого риска ССЗ. Повышение риска инсульта у молодых больных МКБ является аргументом в пользу выделения МКБ в отдельный фактор риска развития инсульта [39];

- во-вторых, учитывая распространенность и инвалидизирующие последствия инсульта, предупреждение инсультов является актуальной задачей системы здравоохранения. Поэтому выявление и оценка имеющихся факторов СС риска и метафилактика МКБ, особенно у молодых пациентов приобретают в этом контексте особое значение.

Мы рекомендуем регулярно оценивать следующие факторы риска у всех больных МКБ: общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, артериальное давление, абдоминальное ожирение, курение.

При выявлении факторов СС риска следует активно предпринимать имеющиеся меры профилактики ССЗ в виде снижения массы тела, отказа от курения, контроля АД, применения статинов и аспирина.

Исследования показывают, что у больных МКБ эти факторы риска встречаются чаще, чем у субъектов без МКБ. Если же перед нами молодой больной МКБ без указанных факторов риска ССЗ, то следует информировать его о повышенном риске инфаркта миокарда и инсульта при МКБ и обращать особое внимание на важность метафилактики даже после первого эпизода МКБ.

Примечательно, что большинство лечебных мер, применяемых для метафилактики МКБ, также эффективны для предупреждения прогрессирования атеросклероза и профилактики ССЗ. Например, диета при МКБ практически совпадает с DASH диетой [58]. Адекватное потребление воды, необходимое при МКБ, также необходимо для устранения хронической активации антидиуретического гормона (АДГ), приводящей к активации ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и повышению риска ССЗ [59, 60].

Тиазидные диуретики эффективно снижают риск рецидива МКБ и также применяются для контроля артериального давления, необходимого для профилактики инсульта [61].

Аллопуринол, применяемый при метафилактике МКБ, снижает риск ИМ [62, 72].

Проспективные исследования влияния метафилактики МКБ на снижение риска ССЗ не проводились и не планируются. Поэтому пока нет доказательств того, что общая или специальная метафилактика МКБ может снизить риск ИБС, ИМ и инсульта.

При этом метафилактика МКБ представляет собой доступные и эффективные меры, снижающие интенсивность и продолжительность метаболических нарушений, лежащих в основе литогенного процесса, и доказано снижающие риск рецидивов МКБ.

К сожалению, эти простые меры выполняются плохо, о чем свидетельствует высокая частота рецидивов МКБ и отсутствие тенденции к ее снижению [1].

Можно предположить, что неэффективная метафилактика не приводит к адекватной коррекции метаболических нарушений, следствием чего являются не только повышенный риск рецидивов МКБ, но и повышенный риск ССЗ.

Напротив, при эффективной метафилактике можно рассчитывать на коррекцию метаболических нарушений и на снижение не только риска рецидива МКБ, но и риска ССЗ [21, 26, 32, 41].

Эффективная метафилактика МКБ требует контроля выполнения рекомендаций и мотивации, а значит, подразумевает длительное и регулярное взаимодействие с пациентом [63].

Это ограничивает эффективность метафилактики в широкой практике. Обычная практика сейчас – это выдача кратких рекомендаций, а критерием эффективности метафилактики служит отсутствие или наличие новых или рост имеющихся камней [64]. Следствием такой практики является высокая частота рецидивов МКБ, без видимой тенденции к снижению.

При этом мы имеем положительный пример специализированных клиник, сфокусированных на предотвращении камнеобразования, опыт которых показывает, что эффективная метафилактика снижает риск рецидивов МКБ в несколько раз [65, 66].

Длительное и регулярное взаимодействие с пациентами, необходимое для их мотивации, а также контроль эффективности метафилактики – это виды деятельности, требующие затрат времени и ресурсов. Поэтому они должны быть автоматизированы с использованием цифровых технологий и дистанционного мониторинга [67].

Простая, на первый взгляд, рекомендация по повышению потребления воды на самом деле выполняется не всеми больными [68]. При этом сами больные могут быть уверены и/или уверять своего врача, что потребляют достаточно воды [69].

Длительный контроль рН и других показателей мочи требует сохранения измерений и доставки их врачу. Для автоматизации процесса применяется автоматический анализатор мочи. Этот метод избавляет пациента от необходимости записывать, передавать и сохранять данные измерений, позволяет сохранять и объективно оценивать потребление воды и рекомендаций по питанию. Это мотивирует пациента на реальное выполнение важных рекомендаций по метафилактике МКБ [70, 75].

Автоматический дистанционный мониторинг мочи также выявляет ранние признаки мочевиной инфекции и дает возможность вовремя принять необходимые меры [57].

Так как пациент вовлекается в процесс собственного лечения, а врач получает возможность объективно контролировать выполнение рекомендаций, то метафилактика может проводиться эффективно на протяжении длительного срока [75].

Важнейшими факторами риска ССЗ являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, курение. Риск инсульта при этих состояниях выше в 2-5 раз [71-75]. Представленные в нашем обзоре результаты указывают на то, что при МКБ риск инсульта, а также ИБС увеличен примерно на 20-40%. Если рассматривать МКБ в ряду других факторов риска, то это умеренный риск.

Однако МКБ имеет некоторые особенности, вынуждающие нас учитывать этот умеренный риск и настаивать на необходимости активной метафилактики МКБ:

1. МКБ – очень распространенное заболевание. Примерно 10% населения сталкиваются с этим состоянием в течение жизни.

2. МКБ может протекать бессимптомно или больные могут не обращаться к врачу. При этом метаболические нарушения, связанные с МКБ, могут влиять на риск ССЗ и в этих случаях.

3. МКБ также связана с повышенным риском метаболического синдрома и гипертензии и часто способствует развитию этих состояний.

4. МКБ представляет собой модифицируемый риск. Меры метафилактики МКБ предотвращают раз-

витие метаболических нарушений. Эти меры во многом совпадают с мерами профилактики других состояний, представляющих собой уже факторы «высокого» риска (метаболический синдром, гипертензия, диабет).

Эта «универсальность» является дополнительным аргументом в пользу активного применения метафилактики МКБ.

5. Результаты субанализов в представленных исследованиях указывают на то, что МКБ представляет наибольший риск для молодых людей. При этом молодые люди с МКБ могут пока не иметь других факторов риска ИБС и инсультов. Можно предположить, что в таких случаях МКБ является первым ранним проявлением метаболических нарушений, которые со временем приведут к ИБС, инсульту и к появлению факторов высокого риска.

6. Таким образом, у молодых больных МКБ метафилактика МКБ приобретает особое значение как потенциальное средство предупреждения отдаленных фатальных и инвалидизирующих событий, а не только как средство предупреждения образования камней в почках и их последствий.

Поэтому, несмотря на умеренный риск ССЗ, который показала МКБ в мета-анализах и отсутствие исследований о влиянии метафилактики на этот риск, мы предполагаем, что роль метафилактики МКБ может быть существенно больше, чем избавление от дополнительных 20-40 % «умеренного» риска ССЗ, показанного в мета-анализах.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с мочекаменной болезнью повышен риск ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда и инсульта.

2. Необходимо продолжить изучение степени влияния метафилактики МКБ на снижение риска сердечно-сосудистых событий.

3. При отсутствии результатов подобных исследований, следует учитывать данные о положительных эффектах терапии, применяемой при обоих состояниях и активнее их применять при МКБ.

4. Метафилактика при МКБ должна быть активной и эффективной. Для повышения эффективности метафилактики МКБ следует применять дистанционный мониторинг с автоматической обработкой данных и регулярной обратной связью, контролем комплаенса и мотивацией пациента.

5. Урологам и терапевтам следует информировать больных МКБ о повышенном риске ССЗ, выявлять и начинать у больных МКБ как можно раньше адекватную терапию гипертензии, дислипидемии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также мотивировать пациентов к активной и эффективной метафилактике МКБ. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просяников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадеркина В.А. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shaderkina V.A. Urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018(4):4-1. (in Russian)].
2. Tibblin G. High blood pressure in men aged 50-a population study of men born in 1913. *Acta Med Scand Suppl* 1967(470):1-84. PMID: 5231221.
3. Cirillo M, Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens Suppl* 1988 ;6(4):S485-6. <https://doi.org/10.1097/00004872-198812040-00153>.
4. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ* 1990;2;300(6734):1234-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.300.6734.1234>. PMID: 2354291; PMCID: PMC1662841.
5. Wong YV, Cook P, Somani BK. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int J Endocrinol* 2015;2015:570674. <https://doi.org/10.1155/2015/570674>.
6. Jeong IG, Kang T, Bang JK, Park J, Kim W, Hwang SS, Kim HK, Park HK. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am J Kidney Dis* 2011 58(3):383-8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.021>.
7. Filgueiras Pinto Rde S, 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 30(3):276-81. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms075>.
8. Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, Palleschi G, Fuschi A, De Nunzio C, Bozzini G, Mazzaferro S, Pastore AL. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2018 70(4):393-400. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03113-2>.
9. Rams K, Philipraj SJ, Purwar R, Reddy B. Correlation of metabolic syndrome and urolithiasis: A prospective cross-sectional study. *Urol Ann* 2020 12(2):144-149. [https://doi.org/10.4103/UA.UA\\_77\\_19](https://doi.org/10.4103/UA.UA_77_19). Epub 2020 Apr 14. PMID: 32565652.
10. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005 293(4):455-62. <https://doi.org/10.1001/jama.293.4.455>.
11. Inci M, Demirtas A, Sarli B, Akinsal E, Baydilli N. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones. *Ren Fail* 2012;34(9):1140-3. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.713298>.
12. Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(1):64-70. <https://doi.org/10.1080/00365590310008730>.
13. Lucato P, Trevisan C, Stubbs B, Zanforlini BM, Solmi M, Luchini C, Girotti G, Pizzato S, Manzato E, Sergi G, Giannini S, Fusaro M, Veronese N. Nephrolithiasis, bone mineral density, osteoporosis, and fractures: a systematic review and comparative meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016 27(11):3155-3164. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3658-8>.
14. Zhe M, Hang Z. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. *Urolithiasis* 2017 45(5):441-448. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0938-x>.
15. Леонов С.А., Голубев Н.А., Зайченко Н.М. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения. ФГБУ "Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ". М., 2017;295. [Leonov SA, Golubev NA, Zaichenko NM. Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system. Central Research Institute of healthcare organization and Informatization of the Ministry of health of the Russian Federation, M., 2017;295. (in Russian)].
16. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum* 2016;18(9):8-11. [Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyрева M.D., Chugunova S.A. Analysis of the epidemiological indicators of recurrent strokes in the regions of the Russian Federation (according to the results of the territorial population register 2009–2014). *Consilium Medicum* 2016;18(9): 8-11. (in Russian)].
17. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году 2013: Стат. справочник. Минздрав России; М., 2013;180. [Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2012 2013: Stat. directory. Ministry of Health of Russia; M., 2013;180. (in Russian)].
18. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Erickson SB. The risk of coronary heart disease in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *N Am J Med Sci* 2014 6(11):580-5. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.145477>.
19. Liu Y, Li S, Zeng Z, Wang J, Xie L, Li T, He Y, Qin X, Zhao J. Kidney stones and cardiovascular risk: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2014 64(3):402-10. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.03.017>.
20. Peng JP, Zheng H. Kidney stones may increase the risk of coronary heart disease and stroke: A PRISMA-Compliant meta-analysis. *Medicine* 2017;96(34):e7898. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007898>.
21. Yuan M, Zhou HY, Hu F, Liu SY, Rao W, Wu LF, Nie HB, Cao WF. Association between kidney stones and risk of developing stroke: a meta-analysis; *Neuro Sci* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05113-5>.
22. Westlund K. Urolithiasis and coronary heart disease: a note on association. *Am J Epidemiol* 1973 97(3):167-72. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121497>.
23. Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk factors for stroke in subjects with normal blood pressure: a prospective cohort study. *Stroke* 2005 36(2):234-8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000152328.66493.0a>.
24. Eisner BH, Cooperberg MR, Kahn AJ. Nephrolithiasis and the risk of heart disease in older women. *J Urol* 2009;181(Suppl):517–8.
25. Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, Krambeck AE, Lieske JC. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2010 21(10):1641-4. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010030253>.
26. Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011(26):864-8.
27. Chung SD, Liu SP, Keller JJ, Lin HC. Urinary calculi and an increased risk of stroke: a population-based follow-up study. *BJU Int* 2012;110(11, pt C):E1053-E1059
28. Ferraro P, Taylor E, Eisner B, Gambaro G, Rimm E, Mukamal K, Curhan G: History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA* 2013(310):408- 415.
29. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016(9):506–12.
30. Wirth J, Weikert S, diGiuseppe R, Fritsche A, Boeing H, Weikert C. Relationship between renal calculi and the risk of myocardial infarction and stroke: results from the EPIC-Potsdam study. *Clin Nephrol Urol Sci* 3:2054–7161.
31. Glover LM, Bass MA, Carithers T, Loprinzi PD. Association of kidney stones with atherosclerotic cardiovascular disease among adults in the United States: Considerations by race-ethnicity. *Physiol Behav* 2016 1(157):63-6. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.026>.
32. Hsu CY, Chen YT, Huang PH, Leu HB, Su YW, Chiang CH, et al. The association between urinary calculi and increased risk of future cardiovascular events: a nationwide population-based study. *J Cardiol* 2016;67(5-6).
33. Kim SY, Bang WJ, Min C, Choi HG. Association of nephrolithiasis with the risk of cardiovascular diseases: a longitudinal follow-up study using a national health screening cohort. *BMJ open* 10(11): e040034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040034>.
34. Bansal AD, Hui J, Goldfarb DS. Asymptomatic nephrolithiasis detected by ultrasound. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):680–684. <https://doi.org/10.2215/CJN.05181008>.
35. Arafa A, Eshak ES, Iso H, Shirai K, Muraki I, Sawada N, Tsugane S. JPHC Study

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Group. Urinary stones and risk of coronary heart disease and stroke: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *J Atheroscler Thromb* 2020;27(11):1208–1215. <https://doi.org/10.5551/jat.54775>.
36. de Graaf MA, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW: matching, an appealing method to avoid confounding? *Nephron Clin Pract* 2011(118):c315–c318. <https://doi.org/10.1159/000323136>.
37. Aydin H, Yencilek F, Erihan IB, Okan B, Sarica K. Increased 10-year cardiovascular disease and mortality risk scores in asymptomatic patients with calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res* 2011 39(6):451–8. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0383-9>.
38. Hung, SF, Huang CY, Lin CL, Chung SD, Chung CJ, Kao CH, Chang CH. Increased risk of acute coronary syndrome among patients with urinary stone disease: a nationwide population-based cohort study. *PLoS one* 2014;9(7):e102349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102349>.
39. Lin SY, Lin CL, Chang YJ, Hsu WH, Lin CC, Wang IK, Chang CT, Chang CH, Lin MC, Kao CH. Association between kidney stones and risk of stroke: a Nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016(95):e2847.
40. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, Roth R, Uebelhart D, Reginster JY. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019 Suppl 1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>. PMID: PMC6509083.
41. Просяников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Иванов К.В., Аполихин О.И. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(3):34–41. [Prosyannikov M.Y., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Ivanov K.V., Apolikhin O.I. Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical link or a common pathogenetic mechanism? *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2018(3):34–41. (in Russian)].
42. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937(105):1009–27.
43. Bagga H, Chi T, Miller J, Stoller M. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2013(40):1–12.
44. Ando K, Fujita T. Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009(47):213–8.
45. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res* 2012(40):95–112.
46. Lomashvili KA, Narisawa S, Millran JL, O'Neill WC. «Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate». *Kidney Intern* 2014;85(6):1351–1356.
47. Asci G, Ok E, Savas R, Ozkahya M, Duman S, Toz H, et al. The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(3):1010–1015.
48. Stoller ML, Meng MV, Abrahams HM, Kane JP. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. *J Urol* 2004;171(5):1920–1924.
49. Van Overbeek EC, Staals J, van Oostenbrugge RJ. Decreased kidney function relates to progression of cerebral microbleeds in lacunar stroke patients. *Int J Stroke* 2016(11):695–700.
50. Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, Pletcher MJ, Sadetsky N, Williams OD, et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: the CARDIA study. *J Urol* 2011;185(3):920–925. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.10.086>.
51. Sáenz-Medina J, Martínez M, Rosado S, Durán M, Prieto D, Carballido J. Urolithiasis Develops Endothelial Dysfunction as a Clinical Feature. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(5):722. <https://doi.org/10.3390/antiox10050722>.
52. Tsao KC, Wu TL, Chang PY, Sun CF, Wu LL, Wu JT. Multiple risk markers for atherogenesis associated with chronic inflammation are detectable in patients with renal stones. *J Clin Lab Anal* 2007(21):426–31.
53. Hadi H, Carr SC, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascul Health Risk Manage* 2005;1(3):183–198.
54. Luo W, Zhou Y, Gao C, Yan P, Xu L. Urolithiasis, independent of uric acid, increased risk of coronary artery and carotid atherosclerosis: a meta-analysis of observational studies. *BioMed res int* 2020;1026240. <https://doi.org/10.1155/2020/1026240>
55. Dai H, Guang X, Xiao Z. Increased cardiovascular risk in women with kidney stones: urinary tract infection should be considered. *Am J Kidney Dis* 2015(65):170.
56. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Газимиев М.А., Руденко В.И., Дьяконов И.В., Алфимов А.Е., Владимирский А.В., Газимиев А.М. Методология дистанционного мониторинга пациентов с мочекаменной болезнью: разработка и первичная апробация. *Урология* 2021(5):26–34. [Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Gazimiev M.A., Rudenko V.I., Dyakonov I.V., Alfimov A.E., Vladimirovsky A.V., Gazimiev A.M. Methodology for remote monitoring of patients with urolithiasis: development and initial testing. *Urologiya = Urologia* 2021(5):26–34. (in Russian)].
57. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Руденко В.И., Газимиев М.А. Домашний мониторинг общего анализа мочи для метафилактики мочекаменной болезни (обзор) *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021;17(4):731–737. [Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Rudenko V.I., Gazimiev M.A. Home monitoring of urinalysis for metaphylaxis of urolithiasis (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021;17(4):731–737. (in Russian)].
58. Soltani S, Arablou T, Jayedi A, Salehi-Abargouei A. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition journal* 19(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-00554-8>.
59. Allen MD, Springer DA, Burg MB, Boehm M, Dmitrieva NI. Suboptimal hydration remodels metabolism, promotes degenerative diseases, and shortens life. *JCI Insight* 2019 (17):e130949. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130949>.
60. Stookey JD, Kavouras SA, Suh H, Lang F. Underhydration is associated with obesity, chronic diseases, and death within 3 to 6 years in the U.S. Population aged 51–70 years. *Nutrients* 2020 26;12(4):905. <https://doi.org/10.3390/nu12040905>.
61. Alexander RT, McArthur E, Jandoc R, Welk B, Hayward JS, Jain AK, Braam B, Flockertzi V, Garg AX, Quinn RR. Antihypertensive medications and the risk of kidney stones in older adults: a retrospective cohort study. *Hypertens Res* 2017 40(9):837–842. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.42>.
62. De Abajo FJ, Gil MJ, Rodríguez A, García-Poza P, Álvarez A, Bryant V, et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart* 2015;101(9):679–685.
63. Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. Удаленный мониторинг здоровья: мотивация пациентов. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2020(3):37–43. [Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Remote health monitoring: motivating patients. *Journal of Telemedicine and E-Health* 2020(3):37–43. (in Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2542-2413-2020-6-3-37-43>.
64. 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):61–4. [Gusakova D.A., Kalinchenko S.Yu., Kamalov A.A., Tishova Yu.A. Risk factors for the development of urolithiasis in patients with meta-

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- bolic syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013(2):61-4. (in Russian)].
65. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU international* 2009;103(9):1238–1246. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08170.x>.
66. Wollin DA, Kaplan AG, Preminger GM, Ferraro PM, Nouvenne A, Tasca A, Croppi E, Gambaro G, Heilberg IP. Defining metabolic activity of nephrolithiasis - Appropriate evaluation and follow-up of stone formers. *Asian J Urol* 5(4):235–242. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.06.007>.
67. Gasparini ME, Chang TW, St Lezin M, Skerry JE, Chan A, Ramaswamy KA. Feasibility of a Telemedicine-Administered, Pharmacist-Staffed, Protocol-Driven, Multicenter Program for Kidney Stone Prevention in a Large Integrated Health Care System: Results of a Pilot Program. *Perm J* (23):19.023. <https://doi.org/10.7812/TPP/19.023>.
68. Khorami MH, Hashemi R, Bagherian-Sararoudi R, Sichani MM, Tadayon F, Shahdoost AA, et al. The assessment of 24 24-h urine volume by measurement of urine specific gravity with dipstick in adults with nephrolithiasis. *Adv Biomed Res* 2012(1):86. Published 2012 Dec 28. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.105168>.
69. Bos D, Kim K, Hoogenes J, Lambe S, Shayegan B, Matsumoto ED. Compliance of the recurrent renal stone former with current best practice guidelines. *Can Urol Assoc J* 2018;12(3):E112–E120. <https://doi.org/10.5489/auaj.4605>.
70. Просянников М.Ю., Шадеркин И.А., Константинова О.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Никушина А.А. Дистанционный мониторинг показателей общего анализа мочи при лечении цитратными смесями пациентов с мочекаменной болезнью. *Урология* 2019(3):60–65. [Prosiannikov M.Yu., Shaderkin I.A., Konstantinova O.V., Anokhin N.V., Voitko D.A., Nikushina A.A. Remote monitoring of urinalysis parameters during treatment of patients with uric acid stones by citrate-containing compounds. *Urologiya = Urologia* 2019(3):60–65 (in Russian)]. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.3.60-65>.
71. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention-medical and lifestyle measures. *Eur Neurol* 2015;73(3-4):150-7. <https://doi.org/10.1159/000367652>.
72. Lin SK, Liu JM, Chang YH, Ting YT, Pang ST, Hsu RJ, Lin PH. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study. *Ther Clin Risk Manag* 2017(13):245-253. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S123702>.
73. Lai CH, Huang LC, Holby SN, Lai YJ, Su PF, Cheng YS, Shyr Y, His RS. Kidney Stone History and Adverse Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Urology* 2020(136):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.10.009>.
74. Chou PS, Chang WP, Chou YH. Urolithiasis is associated with an increased risk of stroke: a population-based 5-year follow-up study. *Intern Med J* 2018;48(4):445-450. <https://doi.org/10.1111/imj.13622>.
75. Просянников М.Ю., Константинова О.В., Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Голованов С.А., Шадеркин И.А., Бобырев Г.А. Стереотип потребления липидов больными мочекаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):73-79. [Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Voitko D.A., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Shaderkin I.A., Bobyrev G.A. Stereotype of lipid consumption by patients with urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):73-79. (in Russian)].

## Сведения об авторах:

Алфимов А.Е. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1120418

Шадеркин И.А. – к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 695560

Лебедев Г.С. – д.т.н., профессор, заведующий кафедрой информационных и интернет-технологий Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; заведующий отделом инновационного развития и научного проектирования ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 144872

Леонтьев О.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и интегративной медицины ДПО «Экстремальная медицина» ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 509663

## Вклад авторов:

Алфимов А.Е. – литературный обзор, написание текста, 25%  
Шадеркин И.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 25%  
Лебедев Г.С. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 25%  
Леонтьев О.В. – дизайн обзора, 25%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Статья поступила:** 07.09.2021

**Результаты рецензирования:** 21.01.22

**Исправления получены:** 22.02.22, 17.04.22, 24.05.22

**Принята к публикации:** 26.05.22

## Information about authors:

Alfimov A.E. – PhD, Lead Research Fellow, Laboratory of Electronic Health, Institute of Digital Medicine, Sechenov University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9064-7881>

Shaderkin I.A. – PhD, Head of the Laboratory of Electronic Health, Institute of Digital Medicine, Sechenov University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

Lebedev G.S. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Information and Internet Technologies at Sechenov University; Head of the Department of Innovative Development and Scientific Design of the Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia;

Leontiev O.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy and Integrative Medicine, IDPO «Extreme Medicine» Federal State Budgetary Institution All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov of the Ministry of Emergency Situations of Russia

## Authors' contributions:

Alfimov A.E. – literature review, text writing, 25%  
Shaderkin I.A. – search and review of publications on the research topic, 25%  
Lebedev G.S. – identification of aspects of the greatest scientific and practical interest, 25%  
Leontiev O.V. – review design, 25%

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The article was published without financial support.

**Received:** 07.09.2021

**Peer review:** 21.01.22

**Corrections received:** 22.02.22, 17.04.22, 24.05.22

**Accepted for publication:** 26.05.22