

УДК 616.635.81: 616.632.18:616.021.1

Обзор

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ (ОБЗОР)

Н. Г. Галкина — ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, доцент кафедры хирургии, кандидат медицинских наук; **Е. А. Калинина** — Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, клинический ординатор кафедры онкологии и урологии; **А. В. Галкин** — ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», врач-уролог отделения урологии.

UROLITHIASIS: MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY OF DISEASE (REVIEW)

N. G. Galkina — Penza State University, Medical Institute, Associate Professor of Department of Surgery, PhD; **E. A. Kalinina** — Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Resident of Department of Oncology and Urology; **A. V. Galkin** — Penza Regional Clinical Hospital n. a. N. N. Burdenko, Urologist of Department of Urology.

Дата поступления — 31.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

Галкина Н. Г., Калинина Е. А., Галкин А. В. Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 773–779.

Мочекаменная болезнь — полиэтиологическое заболевание, занимающее важное место в практике врача уролога. В статье рассматриваются ингибиторы и факторы риска камнеобразования (бариатрические операции, воспалительные заболевания кишечника, колонизация кишечника *Oxalobacter formigenes*, экспрессии почечного SLC26A6), генетические аспекты камнеобразования, рассмотрена связь камнеобразования и дефицита витамина D. Для обзора литературы выполнен поиск в электронных базах данных, таких как eLIBRARY, Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science, с 1 января 2000 г. по 1 апреля 2020 г., в которых рассматривались вопросы этиологии и факторов риска мочекаменной болезни. Для поиска мы использовали ключевые слова и их сочетания: «мочекаменная болезнь», «факторы риска», «этиология». Всего проанализировано 49 источников.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, факторы риска мочекаменной болезни, этиология мочекаменной болезни.

Galkina NG, Kaliniva EA, Galkin AV. Urolithiasis: modern concepts of etiology of disease (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 773–779.

Urolithiasis is a polyetiological disease that occupies an important place in the practice of urologist. In the treatment of urolithiasis, the main approach is a search for the cause of disease and competent correction of existing disorders. It is especially important to know the etiology and risk factors of urolithiasis, which is the subject of this literature review. In this article, we look at inhibitors of stone formation, genetic aspects of the disease, risk factors in detail (bariatric surgery, inflammatory bowel disease, colonization of the intestine by *Oxalobacter formigenes*, renal SLC26A6 expression), relationship between urolithiasis and vitamin D. To review the literature, a search was performed in electronic databases, such as eLIBRARY, Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science, from January 1, 2000 to April 1, 2020, which considered the etiology and risk factors of urolithiasis. For the search, we used keywords and their combinations: "urolithiasis", "risk factors", "etiology". A total of 49 literature sources were analyzed.

Keywords: urolithiasis, risk factors of urolithiasis, etiology of urolithiasis.

Введение. Мочекаменная болезнь — полиэтиологическое заболевание, занимающее важное место в практике врача уролога, имеет широкое распространение в мире и может встречаться во всех возрастных группах. Главным подходом в лечении мочекаменной болезни является поиск причины заболевания и грамотная коррекция нарушений, которая позволит избежать рецидивов камнеобразования. В профилактике и лечении данного заболевания должен использоваться междисциплинарный подход.

Цель обзора — систематизация имеющейся информации в области этиологии мочекаменной болезни, факторов риска заболевания.

Современная эпидемиология уrolитиаза. Мочекаменная болезнь в мире составляет от 1 до 20% в различных регионах. Распространенность мочекаменной болезни зависит от многих факторов: географических, климатических, этнических, диетических и генетических, многие из которых динамично изучаются и дополняются [1]. В России заболевание имеет эндемичный характер на Кавказе, Урале, Поволжье и Сибири. Заболеваемость высокая в странах с высоким уровнем качества жизни, в некоторых странах отмечен рост заболеваемости мочекаменной болезнью.

Ответственный автор — Галкина Наталья Геннадиевна
Тел.: +7 (909) 3202959
E-mail: natalya-galkina@mail.ru

нию более чем на 37% за последние 20 лет [2]. В России мочекаменная болезнь встречается в 28,3–38,2% случаев среди всех урологических заболеваний (второе место после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей) [3]. В 2016 г. число впервые выявленных случаев на 100 тыс. населения составило 182,5 [4], в среднем — 737,5 случаев на 100 тыс. населения. Учитывая, что в 2005 г. в Российской Федерации среди взрослого населения было зарегистрировано всего 646532 случаев мочекаменной болезни, в 2016 г. — 866742, прирост составил 34%, с впервые установленным диагнозом мочекаменной болезни — 17,4% [5]. Общая заболеваемость уролитиазом за последние 12 лет выросла более чем в 1,5 раза [6]. Распространенность среди мужчин и женщин наблюдается в соотношении 3:1 соответственно, хотя в последнее десятилетие отмечено сужение гендерного разрыва [1]. Наиболее часто проявляется в возрасте 40–50 лет. Чаще всего камень обнаруживается в одной почке, двусторонний процесс наблюдается в 9–17% случаев, могут быть одиночными, множественными и иметь коралловидную форму [2].

Все теории камнеобразования объединяет основное составляющее — перенасыщение мочи камнеобразующими веществами и стабильность мочи [7]. Значимым фактором также является реакция мочи (рН), она определяет активность протеолитических ферментов и седиментацию мочевых солей. Ингибиторная теория подразумевает дисбаланс между ингибиторами и промоторами кристаллизации, а также нарушением свойств ингибиторов [2]. Для оксалатного уролитиаза характерно замедление нуклеации (связанного с высокими концентрациями в моче общего кальция, его ионизированной фракции, мочевой кислоты, оксалатов и низким уровнем цитратов) и ускорение агрегации кристаллов (связано с низкими концентрациями гликозаминогликанов и магния) [2]. Для мужчин характерно и замедление нуклеации и ускорение агрегации, для женщин — только замедление нуклеации [2].

Во всем многообразии классификаций мочекаменной болезни особый интерес представляет классификация, основанная на этиологии. Последняя подразумевает деление конкрементов на неинфекционные (оксалаты, фосфаты кальция, мочевая кислота), инфекционные (фосфат магния и аммония, апатит, урат аммония), связанные с генетическими причинами (цистин, ксантин, 2,8-дигидроксиаденин), лекарственные конкременты [1]. Минералогический состав камней интересен в отношении изучения нарушения звена метаболизма, а также играет важную роль в метафилактике мочекаменной болезни. К наиболее значимым веществам и их минеральным составляющим относятся: моногидрат оксалата кальция — вевеллит, дигидрат оксалата кальция — вевделлит, дигидрат мочевой кислоты, урицит, фосфат магния и аммония — струвит, карбонатапатит (фосфат) — даллит, гидрогенфосфат кальция — брушит [1]. Российские клинические рекомендации дополняют химическую классификацию конкрементов информацией о рН, в котором образуется конкремент; в частности, кальций-оксалат формируется при рН мочи 6,0, а кальций-фосфат — при рН мочи 6,5 [7].

Кальциевые камни встречаются у 75–85% пациентов, рецидивируют в 30–40% случаев; уратные формируются в 5–8% случаев, правильно разработанная метафилактика сводит их рецидив к 0%;

цистиновые камни, хотя и встречаются в 1% случаев, но рецидив достигает 80–90% за счет сложной метафилактики. Камни из фосфата кальция и оксалата кальция встречаются в 10% случаев, струвиты (инфицированные) в 2–20% случаев [7]. Частота выявления конкрементов, содержащих кальций и мочевую кислоту, в последние десятилетия имеет склонность к увеличению [8].

Мочекаменная болезнь примерно в 40% случаев носит рецидивирующий характер [2]. В целом риск рецидива во многом определяется заболеванием или нарушением метаболизма, которые привели к развитию мочекаменной болезни [1]. В одном из исследований, направленном на изучение рецидивирования уролитиаза, рецидив через пять лет зарегистрирован у мужчин, использующих диету с малым количеством животного белка и соли, в 20% случаев, а при ограничении только в потреблении кальция рецидив произошел в 38% случаев [2]. Таким образом, уменьшить риск кальциевых конкрементов можно путем ограничения потребления поваренной соли и животных белков, чрезмерное потребление которых приводит к гипонатриемии, гиперкальциемии, гиперурикозурии и снижению рН мочи [9]. От 3,6 до 7,3% пациентов с мочекаменной болезнью нуждаются в проведении программного гемодиализа [7].

Сегодня выявлено более 200 различных патологических состояний, сопровождающихся образованием конкрементов в мочевыделительной системе [6]. В основе уролитиаза лежат следующие метаболические расстройства: гиперкальциурические состояния, дефекты ацидификации мочи, гипероксалурия, гиперпаратиреоидизм, диуретическая терапия, синдром Bartter, болезнь Dent, синдром Manz [10].

При мочекаменной болезни наблюдается снижение ингибиторов камнеобразования: магния и цитрата, которые образует комплексы с оксалатами и солями кальция, остеопонтина/уропонтина [11, 12]. К еще одним ингибиторам относятся бикунин, бергенин, остеокальцин, матриксный GLA протеин, белок Тамма — Хорсфалла, фрагмент 1 протромбина и другие, изучение которых является интересным направлением [3]. Теория «свободной частицы» и изучение кристалл-связывающих молекул стало новым направлением в изучении патогенеза нефролитиаза [13].

Стимуляторами адгезии кристаллов являются гиалуронан, остеопонтин, сиаловая кислота, фосфатидилсерин, аннексин II, связанный с нуклеолином протеин. Гиалуронан — основной промоутер камнеобразования. Происходит это за счет связывания молекул воды и образования вязкой матрицы, участвующей в механическом задержании кальциевых микрокристаллов, а также за счет свободной карбоксильной группы [13]. Адгезируя фосфат кальция, гиалуронан участвует в формировании бляшек Рэндала, к которому прикреплается оксалат кальция [13, 14]. Остеопонтин является высокофосфорилированным гликопротеином, участвует во многих как физиологических, так и патологических процессах (продукция цитокинов, аутоиммунные заболевания, канцерогенез и т.д.). Уропонтин, мочевая форма остеопонтина, может выступать в роли стимулятора и ингибитора камнеобразования, которое будет зависеть от процессов фосфорилирования. При дефосфорилировании ингибирующая активность значительно ослабляется, когда как при фосфорилировании, наоборот, усиливалась [13, 15]. Существует связь между остеопонтином и гиалуронаном, возможно, эта связь вносит вклад в рецепции кристаллического

материала. Сиаловая кислота стимулирует адгезию кристаллов за счет высокого отрицательного заряда, а также выступает в роли промотера кристаллического материала в целом. Фосфатидилсерин является мембранным глицерофосфолипидом, в молекуле которого имеется аминокислота серин, несущая на себе отрицательный заряд. Аннексин II связывается с ионами кальция за счет ядра, который включает свободную карбоксильную группу. Помимо этого, аннексин II способен связываться посредством своей NH_2 -группы с димером p11, образуя тетрамер Ax-II-p11, связывающий кристаллы оксалата кальция. Белок, связанный с нуклеолином (NRP), имеет в составе два отрицательно заряженных участка за счет остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот [13].

Шестинедельное экспериментальное моделирование оксалатного нефролитиаза позволило зафиксировать рост активности γ -глутамилтрансферазы в 7 раз и увеличение концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов в почечной ткани на 30%. Данный эксперимент был подтвержден формированием кальциевых депозитов в канальцах почек [16].

Мочекаменную болезнь следует рассматривать как проявление системной мембранной патологии на фоне оксидативного стресса со стороны канальцевого эпителия почек. Было проведено исследование параметров, по которым можно было оценить функциональное состояние мембранного аппарата клеток, в результате были получены данные о том, что в бесклеточном супернатанте мочи больных мочекаменной болезнью концентрация липидов 17 раз превышала нормальные значения [17]. Было также отмечено увеличение экскреции с мочой первичных продуктов липидной перекисидации — диеновых конъюгатов и вторичных продуктов — малонового диальдегида в плазме крови и в эритроцитарных мембранах было выше в 1,6 раз у больных с мочекаменной болезнью по сравнению со здоровыми лицами [17]. Это свидетельствует в пользу того, что при уrolитиазе происходит деструкция клеточных мембран уротелия и развитие оксидативного стресса. S. R. Khan высказал мнение о том, что оксалат обладает местной токсичностью и плохой растворимостью, согласно которой была выдвинута гипотеза о развитии оксидативного стресса под действием оксалата [13, 18, 19]. Но что является первостепенным: повреждение эпителия или развитие свободно радикального окисления липидов, до конца остается неясным.

Патология желудочно-кишечного тракта. Баритрические операции (создание обходного желудочного анастомоза) приводят к увеличению всасывания кишечника оксалата, а в последующем перенасыщением мочи оксалатами [20–22]. Почти у половины пациентов с обходным желудочным анастомозом является гипероксалурия и гипоцитратурия [23]. Это связано с формированием синдрома мальабсорбции, в результате которого увеличивается всасывание оксалатов [9]. Существует корреляция между степенью стеатореи, выраженностью оксалатурии, снижением цитратурии и развитием мочекаменной болезни [24]. Отмечена взаимосвязь между мочекаменной болезнью и воспалительными заболеваниями кишечника, у 38% пациентов с воспалительным заболеванием кишечника выявлен нефролитиаз [20]. Риск развития уrolитиаза увеличивается более чем в 4 раза по сравнению с популяцией у пациентов с активным неспецифическим язвенным колитом [9]. Болезнь Крона является хроническим гранулематозным заболеванием, одним из внекишечных про-

явлений которого является мочекаменная болезнь, в 2,3 раза чаще встречается при илеоколитическом поражением [25]. При синдроме раздраженного кишечника втрое больше пациентов с уrolитиазом, чем в популяции [26]. Другим фактором является уменьшение колонизации кишечника *Oxalobacter formigenes*, участвующего в потреблении оксалатов, увеличении кишечной секреции и уменьшении реабсорбции оксалатов за счет воздействия на анионный обмен хлориды/оксалаты (CFEX, SLC26A6), тем самым повышая уровень оксалатурии и кальциурии [9]. Возможно, что уменьшение заселенности *Oxalobacter formigenes* связано с широким использованием антибиотиков [9]. Был изучен член 6 семейства растворенных носителей 6, который представляет собой белок и у людей кодируется геном SLC26A6, который экспрессируется в апикальной мембране проксимальных канальцев почек. Высокие уровни экспрессии почечного SLC26A6 могут стать причиной формирования конкрементов [27].

Гиперкальциурия. Выявляется у 50–80% пациентов, имеющих кальций-содержащие конкременты [28]. Гиперкальциурия бывает идиопатическая и вторичная (при гиперпаратиреозе, гипертиреозе, гипervитаминоз D и т.д.), а также абсорбтивная (при нарушении всасывания кальция в кишечнике), ренальная (в результате увеличения суточной экскреции кальция почками), резорбтивная (вследствие повышенной деминерализации костной ткани), при почечном канальцевом ацидозе I типа (дистальном) (при нарушенной реабсорбции кальция в почечных канальцах) [9].

Способность почек изменять экскрецию кальция в ответ на изменения в сыворотке крови кальция частично опосредована Ca-чувствительным рецептором (CaSR) [29]. Клаудины — трансмембранные белки, которые регулируют парацеллюлярное движение воды и ионов через клетку. Функционально их разделяют на «классические» клаудины, которые снижают парацеллюлярную проницаемость воды и растворенных ионов, тогда как «неклассические» могут образовывать поры, облегчающие селективную проницаемость ионов [30]. Максимальная связь с риском развития мочекаменной болезни выявлена для полиформизмов rs219781, rs219780, rs219779, rs219778, rs219777 гена CLDN14 в результате обширного исследования генетической панели для оценки риска развития полигенных форм мочекаменной болезни [28]. В другом эксперименте было показано, что увеличение уровня кальция в сыворотке крови и активация CaSR приводила к повышению клаудина-14 [29]. Кроме того, экспрессия клаудина-14 способна уменьшать парацеллюлярный поток кальция за счет снижения проницаемости катионов, тем самым повышая трансэпителиальную резистентность. Этот молекулярный механизм облегчает ренальные потери кальция в ответ на его повышение в сыворотке крови, что способствует гиперкальциурии [29]. Более 20 различных мутаций в гене клаудин-16 были выявлены у пациентов с семейной гипомagneмией, гиперкальциурией и нефрокальцинозом [31, 32]. Соответственно, молекулярные дефекты в гене клаудин-16 могут влиять на парацеллюлярную проходимость магния [31]. Мутант клаудина-16 (Y207X) локализован преимущественно в лизосомах и в меньшей степени в эндоплазматическом ретикулуме, что может открыть новые возможности в терапии с использованием ингибиторов эндоцитоза [32].

Идиопатическая гиперкальциурия способствует более чем в половине зарегистрированных случаев

образованию кальциевых камней [33]. Была изучена ассоциация между идиопатической гиперкальциурией и полиморфизмами *Apal*, *Bsml*, *FokI* гена рецептора витамина *D* (*VDR*), распространенность генотипов аллелей *Apal*, *Bsml* у больных идиопатической гиперкальциурией являлось статистически достоверной, а статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей *FokI VDR* между исследуемыми группами не выявлено [33].

Для подтверждения гиперкальциурии необходимо определять суточную экскрецию кальция и соотношение между выделением кальция и креатинина в моче [34]. В настоящее время рекомендуется получать два 24-часовых сбора мочи для того, чтобы правильно определить метаболические нарушения [35].

Нефрокальциноз — отложение солей кальция в интерстициальной ткани и канальцах почек [9, 36]. Нефрокальциноз подразделяется на корковый — охватывает почечную паренхиму (связан с серьезными дефектами обмена веществ, например первичной гипероксалурией) и медуллярный — отложение солей кальция в области пирамидок почек (при нарушении фосфорно-кальциевого обмена с гиперкальциемией и гиперкальциурией) [9]. Медуллярный нефрокальциноз встречается чаще и является фактором риска мочекаменной болезни [9].

Витамин D. Регулятором кальций-фосфорного обмена в почках является витамин *D* [7]. Исследователями было отмечено увеличение распространенности конкрементов в почках у пациентов с гиповитаминозом витамина *D*, у пациентов с нефролитиазом дефицит витамина *D* (уровень 25 (ОН) *D* от 20 до 50 нмоль/л) у 50%, 21% имели недостаточность витамина *D* (уровень 25 (ОН) *D* от 50,1 до 74,9 нмоль/л). Пациенты с нефролитиазом и дефицитом 25 (ОН) *D*₃ имели высокие уровни паратгормона, что может свидетельствовать о вторичном гиперпаратиреозе [7].

Витамин *D* способен ингибировать ангиогенез и подвергать апоптозу опухолевые клетки [37]. Ген *CYP27B1* (экспрессируется в клетках проксимальных извитых и прямых канальцах почек) и группоспецифический компонент (*GC*) являются ответственными за деградацию и транспорт активного витамина *D*, играют важную роль во многих связанных с раком клеточных процессах [37]. При изучении ассоциации полиморфизмов *GC* (*rs4588* и *rs7041*) и *CYP27B1* (*rs4646537*, *rs3782130*) с риском развития рака выявлено, что *rs4588* значительно увеличивает риск рака молочной железы и опухолей пищеварительной системы, в то время как *rs7041* — риск немелкоклеточного рака легкого [37]. Не было никаких ассоциаций *rs4646537* и *rs3782130* с общим риском рака [37].

Метаболический синдром. Распространенность нефролитиаза увеличивается у пациентов с тремя и более признаками метаболического синдрома. Одним из компонентов метаболического синдрома является инсулинорезистентность, которая приводит к окислению мочи как за счет снижения выделения ионов аммония, так и за счет увеличения экскреции водорода, а также усиливает почечное потребление органических кислот и способствует накоплению мочевой кислоты [1].

С 1980 г. распространенность ожирения у мужчин и женщин увеличилась более чем в 2 раза, вместе с этим увеличилась и распространенность уролитиаза [1]. Пациенты с индексом массы тела ≥ 30 имеют низкие показатели pH мочи, гиперурикозурию, гиперкальциурию и гипоцитратурию [1]. У пациентов с ожирением, принимающих ингибиторы энтерилипа-

зы, гипероксалурия также связана с сопутствующей стеатореей [9].

За последние десять лет количество пациентов с впервые выявленным диагнозом «мочекаменная болезнь», осложненным сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличилось в 1,9 раз (16,7 против 31,7%) [38]. Существует взаимосвязь между уровнем артериального давления и встречаемостью мочекаменной болезни, причем пациенты, получающие антигипертензивную терапию, находятся в группе риска [2]. Согласно данным S. Akoudad и соавторов [39], пациенты с рецидивирующим нефролитиазом имеют повышенный уровень триглицеридов в крови, соответственно, имеется связь мочекаменной болезни и атеросклероза. Исходя из этого положения, мочекаменная болезнь может быть связана с гипертонической болезнью, ожирением, метаболическим синдромом, инфарктом миокарда, инсультом [38]. В исследовании с участием 3195452 человек в возрасте от 18 лет выявлен повышенный риск острого инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с мочекаменной болезнью по сравнению с респондентами без мочекаменной болезни. Некоторые исследователи относят мочекаменную болезнь к раннему маркеру сердечно-сосудистых заболеваний [38, 40]. Данное утверждение подтверждается тем, что противорецидивное лечение мочекаменной болезни приводит к снижению риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с нефролитиазом [38, 41].

Костная система. При нефролитиазе у пациентов отмечено снижение минеральной плотности костной ткани и увеличение гиперкальциурии, поэтому остеопороз может быть фактором формирования конкрементов [13, 42, 43]. Было выявлено, что рецидив камнеобразования после оперативного лечения происходит быстрее у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани, причем это происходит как на фоне лечения метаболических нарушений, так и без него [42]. Нужно отметить, что снижение костной минеральной плотности значительно чаще встречается при идиопатической гиперкальциурии [13].

Для воспалительного заболевания кишечника характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF (фактор некроза опухоли), за счет этого происходит активация остеокластов и развитие остеопороза. Остеокластическая трансформация моноцитов ведет к развитию остеопороза при воспалительном заболевании кишечника [9].

Инфекционный фактор. Мочевой микробиом может привести к уролитиазу за счет нарушения стабильности коллоидной системы мочи и главного его компонента — уромодулина (белок Тамма — Хорсфалла), уреазопродуцирующие бактерии способствуют формированию инфекционных камней [6].

Генетические аспекты мочекаменной болезни. Предполагается, что формирование конкрементов связано с *VDR*. Было проведено исследование в североиндийской популяции, включающей 166 здоровых лиц и 138 пациентов с конкрементами из оксалата кальция, по результатам которого роль полиморфизма *VDR* (кодон *FokI*) явилась статистически значимой в двух группах обследуемых. Аналогичные результаты были получены и среди азиатов [37].

В другом исследовании, проведенном в турецкой популяции, изучалось влияние полиморфизма генов *VDR* (*Apal*, *Bsml*, *TaqI*) на развитие мочекаменной болезни [44]. Значимая ассоциация была обнаружена только между полиморфизмом *Apal* и семейным

анамнезом, хотя в целом полиморфизмы Apal, Bsml, TaqI не составили значимого риска мочекаменной болезни [44].

Примерно 50–60% случаев возникновения мочекаменной болезни генетически предрасположены, вероятность развития у пациентов первой линии родства и более отдаленных составляет 15–65%, при этом у 5–20% есть родственники, страдающие данным заболеванием [1]. У 65% пациентов с кальциевым нефролитиазом и у 70% с гиперкальциемией наследственность отягощена по мочекаменной болезни [36]. Известно уже более 80 моногенных форм мочекаменной болезни, например ксантинурия, первичная оксалурия, цистинурия и другие [9, 45]. Однако основная доля представлена полигенными формами [28]. Впервые в России в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина изучена взаимосвязь мочекаменной болезни с полиморфизмами кандидатских генов [12]. Выбраны восемь кандидатских генов мочекаменной болезни в российской популяции: ген мембранного анионного транспортера семейства 26 (SLC26A6, rs2310996), ген фактора некроза опухоли 11 (TNFSF11, rs9525641), ген модулятора активатора высвобождения кальция 1 (ORAI1, rs7135617), ген фактора некроза опухолей 11B (TNFRSF11B, rs3134057), ген A-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (ESR1, RS851982), ген Клото (KL, rs526906), ген рецептора витамина D (VDR, rs1540339), ген внеклеточного кальций чувствительного рецептора (CASR, rs2202127) [12].

Мочекаменная болезнь у 25% пациентов является семейной патологией [7]. Неоспорим факт развития мочекаменной болезни со стороны генетических дефектов в метаболизме. Например, наследственный дистальный почечный тубулярный ацидоз (1-й тип) при котором развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз, нефрокальциноз, нефролитиаз, деминерализация кости (рахит, остеомаляция) и т.д. [46]. Цистинурия также является наследуемой патологией. Ранее считалось, что при муковисцидозе почки не затронуты, однако существуют исследования, демонстрирующие распространенность нефролитиаза (оксалата кальция) у пациентов с муковисцидозом. У пациентов данной группы зарегистрирована гиперфосфатурия, гипероксалурия и снижение уровня цитрата и магния.

Гипероксалурия подразделяется на два основных вида: первичную, наследственно обусловленную, и вторичную, возникающую на фоне влияния факторов окружающей среды [45]. При первичной гипероксалурии происходит нарушение функции генов, участвующих в метаболизме оксалатов, камни в основном состоят из моногидрата оксалата кальция, иногда с примесью дигидрата, а в некоторых случаях возможно сочетание оксалата кальция и фосфата кальция. В зависимости от гена, в котором произошла мутация, первичная гипероксалурия делится на типы: 1-й тип — мутации гена AGXT, 2-й и 3-й тип — мутация в генах GRHPR и HOGA1. Мутации гена AGXT приводит к снижению активности фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы, происходит накопление глиоксилата, который превращается в оксалат. Аналогичный конечный эффект наблюдается при мутации гена GRHPR, который развивается за счет дефицита фермента глиоксилатредуктазы [45]. Дефект в гене HOGA1 ведет к накоплению фермента гидроксиоксоглутарата, отвечающего за расщепление глиоксилата. Все типы отличаются возрастом манифестации, степенью клинических

проявлений и подходами в лечении [45]. Имеются данные о влиянии соматотипа пациента на течение мочекаменной болезни и развитие некоторых осложнений, возникающих при ее лечении [47].

Следует учитывать, что не только наследственность, но и факторы внешней среды играют несомненно важную роль в развитии мочекаменной болезни. У 73% детей с нефролитиазом родственники первой или второй линии имеют почечные конкременты, что указывает на генетическую взаимосвязь [13]. В течение длительного времени считалось, что возникновение идиопатической гиперкальциемии обусловлено исключительно наследственностью; но на настоящий момент достоверно известно, что, помимо наследственного фактора, значимую роль играет потребление пищевых продуктов (диетарный фактор) [36]. Считается, что такие факторы внешней среды, как низкий уровень дохода в семье, недоедание и плохие жилищные условия в детстве, могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие мочекаменной болезни у детей [48, 49].

Заключение. Разнообразие факторов риска развития уролитиаза может затруднить профилактику и лечение этой патологии. В каждом конкретном случае необходимо рассматривать индивидуально причины возникновения заболевания с учетом мультидисциплинарного подхода, в связи с чем очень важно знание факторов риска и этиологии уролитиаза не только врачами-урологами, но и педиатрами, эндокринологами, терапевтами и врачами общей практики. Своевременное выявление и коррекция метаболического синдрома у урологических пациентов может значительно снизить риск развития у них мочекаменной болезни. Перспективным является изучение генетических факторов риска мочекаменной болезни; успехи в данном направлении могут привести к развитию генной терапии уролитиаза в будущем.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2020; 87.
2. Lopatkin NA, Kamalov AA, Apolikhin OI, et al. Urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 816 p. Russian (Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И., и др. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 816 с.).
3. Kamalov AA, Okhobotov DA, Nizov AN, et al. The role of inducing factors in the formation of Randall plaques and the development of urolithiasis 2018; 164 (9): 10–3. Russian (Камалов А.А. Охоботов Д.А., Низов А.Н. и др. Роль индуцирующих факторов в формировании бляшек Рендалла и развитии мочекаменной болезни. Уральский медицинский журнал 2018; 164 (9): 10–3).
4. Derevianko TI, Bobrovsky TI. Gender characteristics of urolithiasis. Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; p. 175. Russian (Деревянко Т.И. Бобровский Т.И. Гендерные особенности мочекаменной болезни. Материалы конгресса. XIX Конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 175).
5. Apolikhin OI, Sivkov AV, Komarova VA, et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). Materials of the Congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; pp. 198–9. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы). Материалы конгресса. XIX конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 198–9).
6. Goloshchapov ET, Chetverikov AV. Mass of the urinary microbiome in recurrent urolithiasis. Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; pp. 180–1. Russian (Голоща-

- пов Е.Т. Четвериков А.В. Масса мочевого микробиома при рецидивирующем уролитиазе. Материалы конгресса. XIX конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 180–1).
7. Alyaev YuG, Glybochko PV, Pushkar DYU. Urology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 480 p. Russian (Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 480 с.).
 8. Saenko VS. Therapy of uric acid nephrolithiasis in the practice of a general practitioner and family doctor. *RMJ. Medical Review* 2018; (11): 45–8. Russian (Саенко В.С. Терапия мочекаислого нефролитиаза в практике терапевта и семейного врача. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2018; (11): 45–8).
 9. Chugunova OL, Shumikhina MV, Pavlushkina LV, et al. The main risk factors for the development of urolithiasis in children. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky* 2018; 97 (5): 93–103. Russian (Чугунова О.Л. Шумихина М.В., Павлушкина Л.В. и др. Основные факторы риска развития мочекаменной болезни у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2018; 97 (5): 93–103).
 10. Sergeeva TV, Kartamysheva NN. Diagnostic aspects of nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Diagnostic Issues in Pediatrics* 2009; 1 (4): 20–3. Russian (Сергеева Т.В. Картамышева Н.Н. Диагностические аспекты нефролитиаза и нефрокальциноза. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2009; 1 (4): 20–3).
 11. Dorofeev AE, Rudenko NN, Derkach IA, et al. Diseases of the intestines and kidneys. *Gastroenterology* 2015; 57 (3): 101–5. Russian (Дорофеев А.Э. Руденко Н.Н., Деркач И.А. и др. Заболевания кишечника и почки. *Гастроэнтерология* 2015; 57 (3): 101–5).
 12. Prosyannikov MY, Golovanov SA, Konstantinova OV, et al. Study of the problem of urolithiasis at the Institute of Urology: history, present and prospects. *Experimental & Clinical Urology* 2019; (1): 70–6. Russian (Просьянников М.Ю. Голованов С.А., Константинова О.В. и др. Изучение проблемы мочекаменной болезни в НИИ урологии: история, настоящее и перспективы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; (1): 70–6).
 13. Mikheeva NM, Zverev JF, Vykhotseva GI, et al. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2015; 19 (4): 29–40. Russian (Михеева Н.М. Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И. и др. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии. *Нефрология* 2015; 19 (4): 29–40).
 14. Verkoelen CF. Crystal retention in renal stone disease: A crucial role for the glycosaminoglycan hyaluronan? *J Am Soc Nephrol* 2006; (17): 1673–87.
 15. Hoyer JR, Asplin JR, Otvos L. Phosphorylated osteopontin peptides suppress crystallization by inhibiting the growth of calcium oxalate crystals. *Kidney Intern* 2001; (60): 77–82.
 16. Yakushev NN, Madonov PG, Atabaeva OSh. Biochemical markers of renal tissue damage in experimental oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Medical Science* 2018; 11 (3): 19–23. Russian (Якушев Н.Н. Мадонов П.Г., Атабаева О.Ш. Биохимические маркеры повреждения почечных тканей при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. *Бюллетень медицинской науки* 2018; 11 (3): 19–23).
 17. Prosyannikov MY, Golovanov SA. The functional state of cell membranes in patients with urolithiasis (Urolithiasis). Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; p. 184. Russian (Просьянников М.Ю. Голованов С.А. Функциональное состояние клеточных мембран у больных мочекаменной болезнью (МКБ). Материалы конгресса. XIX Конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 184).
 18. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models and *t* (-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8 (2): 75–88.
 19. Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res* 2005; 33 (5): 349–57.
 20. Gkentzis A, Kimuli M, Cartledge J, et al. Urolithiasis in inflammatory bowel disease and bariatric surgery. *World journal of nephrology* 2016; 5 (6): 538–46.
 21. Hess B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. *Arab journal of urology* 2012; 10 (3): 258–64.
 22. Kumar R. Fat malabsorption and increased intestinal oxalate absorption are common after roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery* 2011; 149 (5): 654–61.
 23. Maalouf NM, Tondapu P, Guth ES, et al. Hypocitraturia and hyperoxaluria after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *The journal of urology* 2010; 183 (3): 1026–30.
 24. Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013; 83 (6): 1144–49.
 25. Gaspar SR, Mendonça T. Urolithiasis and Crohn's disease. *Urology annals* 2016; 8 (3): 297–304.
 26. Helvacı MR, Algin MC, Kaya H. Irritable bowel syndrome and chronic gastritis, hemorrhoid, urolithiasis. *Eurasian J Med* 2009; 41 (3): 158–61.
 27. Jiang H, Pokhrel G, Chen Y et al. High expression of SLC26A6 in the kidney may contribute to renal calcification via an SLC26A6-dependent mechanism. *Peer J* 2018; (6): 5192.
 28. Svetlichnaya DV, Litvinova MM. Molecular genetic panel in assessing susceptibility to urolithiasis. Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; p. 195. Russian (Светличная Д.В. Литвинова М.М. Молекулярно-генетическая панель в оценке предрасположенности к мочекаменной болезни. Материалы конгресса. XIX Конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 195).
 29. Dimke H, Desai P, Borovac J, et al. Activation of the Ca (2+) — sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca (2+) excretion. *Physiol Renal Physiol* 2012; (304): 761–69.
 30. Baltzegar DA, Reading BJ, Brune ES, Borski RJ. Phylogenetic revision of the claudin gene family. *Marine Genomics* 2013; (11): 17–26.
 31. Kausalya PJ, Amasheh S, Günzel D, et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg²⁺ transport function of Claudin-16. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116 (4): 878–91.
 32. Müller D, Kausalya J. Unusual clinical presentation and possible rescue of a novel claudin-16 mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91 (8): 3076–9.
 33. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urology* 2004; 64 (4): 833–8.
 34. Zharikov AY, Zverev JF, Bryukhanov VM, Lampatov VV. Modern concepts of modulators of oxalate nephrolithiasis. I. Stimulants of crystallization. *Nephrology* 2009; 13 (1): 56–72. Russian (Жариков А.Ю. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации. *Нефрология* 2009; 13 (1): 56–72).
 35. Dion M, Ankawi G, Chew B, et al. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient — 2016 update. *Assoc J* 2016; 10 (11-12): 347–58.
 36. Maltsev SV, Mikhailova TV. Genetic and clinical aspects of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria. *Pediatrics* 2014; 9 (85): 118–25. Russian (Мальцев С.В., Михайлова Т.В. Генетические и клинические аспекты нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией. *Педиатрия* 2014; 9 (85): 118–25).
 37. Zhu M, Tan Z, Luo Z, et al. Association of the vitamin D metabolism gene GC and CYP27B1 polymorphisms with cancer susceptibility: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Bioscience reports* 2019; 39 (9): 1–13.
 38. Royuk RV, Yarovoy SK, Guseva NA, et al. Epidemiological aspects of the combination of nephrolithiasis and chronic diseases of the cardiovascular system. *Research and Practice in Medicine Journal* 2020; 7 (1): 38–47. Russian (Роук Р.В. Яровой С.К., Гусева Н.А. и др. Эпидемиологические аспекты сочетания нефролитиаза и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Исследования и практика в медицине* 2020; 7 (1): 38–47).
 39. Akoudad S, Szklo M. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle-aged population: The ARIC study. *Preventive Medicine* 2010; 51 (5): 416–20.
 40. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins — paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development. *Lipidol* 2012; 23 (2): 169–71.

41. Lin SK, Liu JM, Chang YH, et al. 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): 245–53.

42. Demidko LS, Rudenko VI, Demidko LS, Kuzmicheva GM. Influence of osteoporosis and factors of its occurrence on the prevention of recurrence of urolithiasis. *Urology* 2019; (4): 26–31. Russian (Демидко Л. С. Руденко В. И., Демидко Л. С., Кузьмичева Г. М. Влияние остеопороза и факторов его возникновения на профилактику рецидива мочекаменной болезни. *Урология* 2019; (4): 26–31).

43. Kozyrakis D, Paridis D, Karatzas A, et al. Do Calcium Supplements Predispose to Urolithiasis? *Current Urology Reports* 2017; 18 (3): 17.

44. Gunes S, Bilen CY, Kara N, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urological Research* 2006; (34): 47–52.

45. Filippova TV, Rudenko VI. Genetic aspects of primary hyperoxaluria: epidemiology, etiology, pathogenesis and clinical manifestations. *Bulletin of the Russian Society of Urology* 2019; (3): 24–5. Russian (Филиппова Т. В. Руденко В. И. Генетические аспекты первичной гипероксалурии: эпидемиология, этиология, патогенез и клинические проявления. *Вестник российского общества урологов* 2019; (3): 24–5).

46. Alexander RT. Hereditary distal renal tubular acidosis. *Gene Reviews* [Internet] 2019. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547595/\(date of the application\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547595/(date_of_the_application)) — 10.06.2020.

47. Glybochko PV, Nikolenko VN, Osnovin OV, Fomkin RN. Influence of the somatotype of patients with urolithiasis on the

structure and severity of complications of remote lithotripsy. *Russian medical and biological Bulletin named after academician I. P. Pavlov* 2007; 15 (3): 83–7. Russian (Глыбочко П. В., Николенько В. Н., Основин О. В., Фомкин Р. Н. Влияние соматотипа больных мочекаменной болезнью на структуру и выраженность осложнений дистанционной литотрипсии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова* 2007; 15 (3): 83–7).

48. Osnovin OV, Popkov VM, Fomkina OA. The influence of premorbid background on the course of urolithiasis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (2): 280–3. Russian (Основин О. В., Попков В. М., Фомкина О. А. Влияние преморбидного фона на течение мочекаменной болезни. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (2): 280–3).

49. Osnovin OV, Popkov VM, Fomkina OA. The relationship between the characteristics of the premorbid background and the duration of remission of stone excretion in patients with urolithiasis. *Innovative technologies in fundamental, clinical and preventive medicine: a collection of scientific papers of the Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky. Saratov: Amir; 2018: p. 88–90. Russian (Основин О. В., Попков В. М., Фомкина О. А. Взаимосвязь особенностей преморбидного фона и длительности ремиссии камневыделения у больных уролитиазом. В кн.: *Инновационные технологии в фундаментальной, клинической и профилактической медицине: сборник научных трудов ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. Саратов: Амрит; 2018: с. 88–90).**

УДК 616.62–007.61–008.6–053.1-07-08 (045)

Оригинальная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПЛОДОВ ПРИ НАЛИЧИИ АНТЕНАТАЛЬНО ВЫЯВЛЕННОГО СИНДРОМА «МЕГАЦИСТИС»

Л. А. Дерюгина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры хирургии детского возраста, профессор, доктор медицинских наук; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, старший научный сотрудник отдела детской урологии-андрологии; **А. М. Напшева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук; **А. В. Медведева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук; **Д. В. Рожкова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Клиническая больница № 3 им. С. П. Миротворцева, детский хирург; **Г. Н. Маслякова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE BLADDER WALL OF FETUSES WITH ANTENATALLY DETECTED SYNDROME “MEGACYSTIS”

L. A. Deryugina — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Pediatric Surgery, Professor, DSc; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Senior Research Assistant of Department of Pediatric Urology and Andrology; **A. M. Napsheva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Pathological Anatomy, PhD; **A. V. Medvedeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Pathological Anatomy, PhD; **D. V. Rozhkova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Clinical Hospital No. 3 n. a. S. R. Mirotvortsev, Pediatric Surgeon; **G. N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, DSc; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology.

Дата поступления — 10.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

Дерюгина Л. А., Напшева А. М., Медведева А. В., Рожкова Д. В., Маслякова Г. Н. Морфологические изменения стенки мочевого пузыря плодов при наличии антенатально выявленного синдрома «мегацистис». *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 779–785.

Цель: определение морфологических особенностей строения стенки мочевого пузыря плода при антенатально выявленном синдроме «мегацистис». **Материал и методы:** проведены морфологические исследования стенки мочевого пузыря, полученных в результате прерывания беременностей 11 плодов 12–21 недель гестации с диагностированным синдромом «мегацистис». Исследование проводилось с применением обзорных, гистохимических и иммуногистохимических методов окраски. **Результаты.** Во всех случаях строение стенки мочевого пузыря при диагностированном синдроме «мегацистис» резко отличалась от нормы. Патологические процессы развивались во всех оболочках органа, но были наиболее выражены в мышечной оболочке, которая не дифференцировалась на слои, процесс сопровождался нарушением хода мышечных волокон. У плодов до 18 недель гестации наблюдалась гипотрофия детрузора, толщина которого уменьшалась в среднем в 1,8 раза. У плодов со сроком гестации 21 неделя преобладал гипертрофический вариант детрузора с увеличе-