

Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом

Беспалова И.Д.¹, Бощенко В.С.¹, Кощавцева Ю.И.¹, Цой А.В.², Тетенева А.В.¹, Месько П.Е.¹, Карзилов А.И.¹, Поровский Я.В.¹, Мишустина Е.Л.¹, Тетенев К.Ф.¹, Калюжина Е.В.¹, Калюжин В.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Клиническая больница Святителя Луки
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены и проанализированы результаты отечественных и крупных зарубежных исследований последних лет, касающиеся гендерных особенностей эпидемиологии и механизмов развития метаболического синдрома и мочекаменной болезни как ассоциированного с ним заболевания. Глубокое понимание гендерных аспектов в патогенезе данных патологических процессов может лечь в основу разработки качественных диагностических алгоритмов и патогенетически обоснованных подходов к лечению.

Ключевые слова: метаболический синдром, уролитиаз, гендерные особенности.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кощавцева Ю.И., Цой А.В., Тетенева А.В., Месько П.Е., Карзилов А.И., Поровский Я.В., Мишустина Е.Л., Тетенев К.Ф., Калюжина Е.В., Калюжин В.В. Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 123–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-123-130>.

Gender aspects of urolithiasis development in patients with metabolic syndrome

Bespalova I.D.¹, Boshchenko V.S.¹, Koshchavtseva Yu.I.¹, Tsoy A.V.², Teteneva A.V.¹, Mesko P.E.¹, Karzilov A.I.¹, Porovskiy Ya.V.¹, Mishustina E.L.¹, Tetenev K.F.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Kalyuzhin V.V.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² St. Luke's Clinical Hospital
46, Chugunnaya Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

✉ Беспалова Инна Давидовна, e-mail: innadave@mail2000.ru

ABSTRACT

The review summarizes and analyzes the results of domestic and major foreign studies of recent years concerning gender characteristics of the epidemiology and development mechanisms of metabolic syndrome and urolithiasis as an associated disease. A deep understanding of gender aspects in the pathogenesis of these pathologies can form the basis for development of high-quality diagnostic algorithms and pathogenetically grounded approaches to treatment.

Key words: metabolic syndrome, urolithiasis, gender characteristics.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кошавцева Ю.И., Тсой А.В., Тетенева А.В., Меско П.Е., Карзилов А.И., Поровский Я.В., Мешустина Е.Л., Тетенев К.Ф., Калыужина Е.В., Калыужин В.В. Gender aspects of urolithiasis development in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 123–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-123-130>.

На протяжении четырех десятилетий интерес широкого круга клиницистов и исследователей к проблеме метаболического синдрома (МС) продолжает расти. Это обусловлено, в первую очередь, ростом его социальной и медицинской значимости, связанной с высокой распространенностью и негативными последствиями. Результаты последних эпидемиологических исследований на всех континентах мира позволяют установить глобальную тенденцию к увеличению распространения МС в популяции взрослого населения земного шара, значительная часть которого – лица трудоспособного возраста.

Концепция МС, объединившая в конце прошлого столетия интересы терапевтов, кардиологов и эндокринологов, состоит в признании существования кластера факторов, имеющих общую патогенетическую основу. Данный симптомокомплекс, по мнению большинства исследователей, представляет собой совокупность факторов риска развития, тяжелого течения и осложнений большого ряда социально значимых заболеваний, определяющих в настоящее время структуру заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Известно также, что МС и его компоненты (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного, углеводного и пуринового обменов и вялотекущее воспаление) негативно влияют на качество жизни пациентов, что еще больше увеличивает его социальную значимость [1, 2]. Список заболеваний и патологических состояний, в основе развития которых лежат модифицируемые факторы, объединенные рамками МС, продолжает существенно дополняться. К числу патологических состояний, ассоциированных с МС, кроме заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета (СД) 2-го типа относят и мочекаменную болезнь (МКБ).

МКБ считается одним из широко распространенных хронических заболеваний. По данным ряда последних эпидемиологических исследований, его распространенность варьирует от 3,5 до 9,6% [3–6] и составляет около 40% от всех заболеваний мочевыводящих путей. При этом обращают внимание на значительные различия этого показателя не только в разных странах, но и в разных социальных группах. Отмечается стойкая тенденция к росту частоты выявления МКБ среди населения, которая не зависит от возраста, пола и расовой принадлежности [5]. Социальная значимость данного заболевания определяется не только его высоким удельным весом в структуре заболеваемости, но и склонностью к рецидивирующему течению, большой частотой неотложных состояний и инвалидизации, при этом существующие способы удаления конкрементов не избавляют пациентов от повторного уролитиаза [7, 8].

Единой точки зрения на патогенез МКБ до сих пор не существует. Развитие данного заболевания объясняют как сложными физико-химическими процессами, происходящими в организме в целом, так и непосредственно в мочевыводящих путях и почках. Уролитиаз в настоящее время рассматривают как многофакторный патологический процесс, являющийся следствием нарушения уродинамики, генетических, гормональных и метаболических нарушений [9]. В этиологии МКБ значительную роль играют так называемые немодифицируемые факторы, такие как половая принадлежность, этнические и генетические особенности, географическое расположение [6]. Однако именно возрастающая роль «модифицируемых» факторов риска во взаимосвязи с ростом заболеваемости МКБ в настоящее время объясняет большой интерес исследователей к изучению

влияния таких факторов, как ожирение, СД и метаболический синдром, на процессы формирования мочевых камней для улучшения качества диагностики и разработки эффективных способов медикаментозной и немедикаментозной коррекции [10].

Впервые данные о взаимосвязи МКБ и МС были опубликованы в 2008 г. американскими исследователями, которые продемонстрировали тесную корреляцию между выраженностью симптомов МС и случаями мочекаменной болезни. При этом наличие у пациентов одновременно четырех и более компонентов МС, диагностированного согласно критериям National Cholesterol Education Program (NCEP), повышало риск развития МКБ примерно в 2 раза [11].

Позже были представлены результаты масштабного исследования, проведенного в Южной Корее в медицинском центре «Асан». Были обследованы 34 895 человек, которые прошли общие скрининг-тесты, включавшие в себя антропометрию, анализ крови, мочи, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания и электрокардиограмму. Наличие МС определялось также согласно критериям NCEP. Наличие камней в почках оценивали с помощью компьютерной томографии или ультразвукового исследования.

Из всех обследованных камни почек были выявлены у 839 (2,4%), МС диагностирован у 4 779 (13,7%) человек. Вероятность формирования конкрементов увеличивалась с ростом квинтиля окружности талии и уровня систолического/диастолического артериального давления ($p < 0,001$). Возраст, пол, гипертония и метаболический статус были независимыми факторами риска для возникновения уролитиаза. Наличие МС имело коэффициент вероятности 1,25 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,50) для формирования мочекаменной болезни. У обследуемых с артериальной гипертензией коэффициент вероятности наличия камней в почках составил 1,47 (95%-й ДИ 1,25–1,71) по сравнению с таковой для лиц без гипертонии после корректировки на другие переменные [12].

В Иранской популяции распространенность МКБ составила 14,53%, при этом пациенты с уролитиазом были значительно моложе, имели более высокий индекс массы тела и уровень мочевой кислоты в крови по сравнению со средними показателями в общей популяции [13]. Китайскими исследователями установлено, что при наличии уролитиаза МС выявляется в 1,74 раза чаще. Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между этими патологическими процессами, сила которой возрастала с увеличением количества компонентов МС [14].

В настоящее время в патогенезе уролитиаза при

МС доказано участие следующих факторов: инсулинорезистентности, гиперурикемии и высокого уровня свободных жирных кислот. Гиперурикемия – довольно частое явление в практике врача. Бессимптомное увеличение концентрации мочевой кислоты в крови имеют 5–8% в популяции. Тесная взаимосвязь уровня этого показателя в крови с компонентами МС позволила считать гиперурикемию одним из проявлений этого симптомокомплекса [15, 16]. Значительно чаще у пациентов с МС обнаруживают конкременты, происходящие из солей мочевой кислоты. У лиц, страдающих СД 2-го типа, частота встречаемости уратного нефролитиаза в 6 раз выше, чем у пациентов из общей популяции [17].

Одним из ключевых механизмов образования мочекислых камней, наряду с уменьшением диуреза и гиперурикозурии, является кислая реакция мочи, что является следствием инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность снижает продукцию и транспорт аммония, что приводит к изменению рН мочи в сторону окисления. Свободные жирные кислоты высвобождаются из жировой ткани при висцеральном ожирении, что способствует увеличению продукции глюкозы, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности и липопротеидов низкой плотности и снижению продукции липопротеидов высокой плотности в печени, что лежит в основе развития инсулинорезистентности и характеризует дислипидемию.

Кальций-оксалатный уролитиаз – наиболее часто встречающаяся форма МКБ [17], и патогенетическая взаимосвязь его с МС очень сложная. Нередко роль МС как фактора риска формирования кальций-оксалатных камней считается несущественной. Патогенез кальций-оксалатного нефролитиаза включает в себя повышенную экскрецию предикторов литогенеза: оксалатов, кальция, мочевой кислоты и других при снижении экскреции цитратов, выполняющих роль ингибиторов камнеобразования, из-за чего происходит снижение кислотности мочи, усиление образования бляшек Рэндалла и воспалительное повреждение эпителия почечных канальцев вследствие окислительного стресса, связанного с инсулинорезистентностью [18].

Кроме того, в механизмах кальций-оксалатного уролитиаза у больных с МС большее значение имеет наличие ожирения и связанного с ним нарушения липидного обмена и хронического вялотекущего воспаления, в отличие от уратного литиаза, где основным патогенетическим фактором считают инсулинорезистентность. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о негативном влиянии дислипидемии на функцию

канальцев почек с развитием гиперкальциурии, гипероксалурии, гиперфосфатурии при снижении уровня цитратов в моче, что характеризует повышение литогенных свойств мочи. Получены также данные, подтверждающие взаимосвязь и других компонентов МС и оксалатного уролитиаза. Была описана положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и экскрецией кальция и оксалатов и отрицательная – между ИМТ и экскрецией цитрата.

Изучая эпидемиологию, клиническую картину и патогенез МС и МКБ, как ассоциированного с ним заболевания, внимание ряда исследователей было обращено на гендерные особенности развития метаболических нарушений, понимание которых позволило бы эффективнее осуществлять подбор патогенетически обоснованной терапии пациентам. Гендерные различия в эпидемиологических показателях МС характеризуются более ранним (после 30 лет) появлением у мужчин абдоминального ожирения и, как следствие, риском возникновения атеросклероза разной локализации и других патологических состояний. Для женщин проблема МС и возникновение связанных с ним заболеваний становится в большей степени актуальной в период менопаузы. Эти особенности связаны, с одной стороны, с влиянием половых гормонов: стимулирующим действием эстрогенов и прогестерона и подавляющим действием тестостерона, с другой – с особенностями распределения жировой ткани, поскольку хорошо известны морфофункциональные особенности жировой ткани подкожно-жировой клетчатки и висцерального жира. Согласно липокиновой теории, белая жировая ткань считается эндокринным органом, синтезирующим большое количество биологически активных веществ – адипокинов, которые реализуют свое системное действие путем участия в регуляции разнообразных функций организма [19–25].

В настоящее время считают, что в патогенезе МС и ассоциированных с ним патологических состояний большое значение имеет адипокиновый дисбаланс, основным проявлением которого являются гипoadипонектинемия, гиперлептинемия и лептинорезистентность. При этом адипокиновый дисбаланс также имеет гендерные особенности [26]. Имеются данные литературы, подтверждающие статистически значимое преобладание концентраций адипонектина [27, 28], лептина [29, 30] и резистина [31] у женщин. При этом некоторыми исследователями были установлены гендерные особенности взаимосвязи ряда адипокинов как с инсулинорезистентностью [32], так и с другими клинико-метаболическими показателями, включавшими маркеры острой фазы воспаления [26].

Воспалительный процесс и окислительный стресс, значительная роль которых в механизмах, ассоциированных с МС патологических состояний, доказана, также регулируется адипокинами. Взаимосвязь клинико-лабораторных симптомов метаболического синдрома (выраженность абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, нарушение углеводного обмена), активности воспалительного процесса и активации свободнорадикального окисления с адипокиновым дисбалансом имеет гендерные особенности. Для мужчин определяющее значение в этой взаимосвязи имеет гипoadипонектинемия, для женщин – гиперлептинемия [26]. Гендерные особенности развития МКБ имеют многоаспектный характер.

Были изучены гендерные различия в концентрации мочи, что может влиять на распространенность мочекаменной болезни у мужчин и женщин. Установлено, что как у здоровых лиц, так и у пациентов с сахарным диабетом и (или) хронической болезнью почек осмоляльность мочи, расчетная осмоляльность мочи и относительный индекс концентрации мочи (креатинин мочи/креатинин плазмы) были выше у мужчин, чем у женщин [33]. Осмоляльность мочи увеличивается после нагрузки белком [34]. Осмоляльность мочи у мужчин уже выше до полового созревания, что не обнаружено у женщин. Поэтому маловероятно, что половые гормоны напрямую влияют на концентрацию мочи. Сравнительный анализ концентрации ряда электролитов в моче показал, что экскреция кальция и оксалатов была существенно выше у мужчин, а уровень цитрата – у женщин ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что более низкие концентрации кальция и оксалата и более высокая экскреция цитрата могут уменьшать риск формирования камней у женщин [35].

Обнаружены сезонные колебания факторов риска формирования мочекаменной болезни. И у мужчин, и у женщин имело место умеренное истощение натрия летом с соответствующим снижением кальция в моче, при этом у мужчин отмечалось значительное уменьшение объема мочи, сопровождающееся повышением концентрации оксалата кальция. У женщин же уровень оксалата кальция был максимальным в начале зимы, как из-за уменьшения объема мочи, так и за счет увеличения экскреции кальция с мочой. Снижение pH мочи в обеих гендерных группах наблюдалось в течение лета, но у мужчин уровень pH был существенно ниже, главным образом, за счет высокой концентрации мочевой кислоты [36]. Таким образом, риск камнеобразования характеризуется сезонностью. У мужчин в летнее время отмечено увеличение концентрации оксалата кальция и моче-

вой кислоты, а у женщин высокий уровень оксалата кальция наблюдался в начале зимы.

Определены гендерные различия уровня вазопрессина, которые характеризовались более высокими значениями уровня этого показателя в плазме крови и моче мужчин, а также более высоким порогом чувствительности к осмотическим раздражителям у данной категории лиц [33]. На биологической модели животных подтверждена концепция половых различий в антидиуретической реактивности к эндогенному вазопрессину [37, 38]. Более высокие значения концентрации мочи могут быть фактором риска развития у мужчин мочекаменной болезни и (или) хронической болезни почек и артериальной гипертензии, что требует глубокого изучения.

Два больших исследования из Франции и Германии демонстрируют четкую гендерную корреляцию образования мочекаменной болезни во взаимосвязи с возрастом [39, 40]. В первое десятилетие жизни мочекаменная болезнь чаще встречается у мальчиков, тогда как во втором десятилетии девушки, согласно этим данным, страдают чаще [41]. Наибольшее число лиц с уролитиазом наблюдалось в возрастных группах 40–49 и 30–39 лет соответственно независимо от пола [39]. Итальянские исследователи установили, что процесс камнеобразования может быть результатом воздействия факторов окружающей среды, таких как пищевые привычки и образ жизни, в частности отмечают влияние повышенного потребления животного белка [42].

В Германии было проведено масштабное исследование более 200 тыс. композиций мочевого камня в течение почти 30 лет (с 1977 по 2006 г.). Общее соотношение мужчин и женщин с МКБ составило 2,4 : 1 и на протяжении всего исследования менялось: в 1977 г. – 1,86 : 1, а в 2006 г. – 2,7 : 1. При этом пик камнеобразования у женщин приходился на возрастной период 60–69 лет, а у мужчин наблюдалось плато в возрасте 30–69 лет [40]. Было также установлено, что кальцийсодержащие камни были широко распространены независимо от пола (у 84% мужчин и 81% женщин). Однако в возрастной группе 60–69 лет удельный вес мужчин среди больных мочекаменной болезнью с формированием кальциевых камней был в 3 раза выше, чем женщин.

Фосфат кальция в виде карбонатного апатита в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и был третьим по распространенности в составе конкрементов после оксалата кальция моногидрата и оксалата кальция дигидрата. Гиперурикемия чаще наблюдалась у мужчин в соотношении 4 : 1 [40]. Заболеваемость уратным литиазом оставалась стабильной с общим показателем 11,7% у мужчин и 7,0% у женщин

с пиком заболеваемости в обеих группах в более старшем возрасте [40]. Было установлено, что 0–9,6% всех проанализированных камней являются цистиновыми. Уровень образования цистиновых камней оставался низким, данная форма уролитиаза встречалась у 0,4% у мужчин и 0,7% у женщин. Пик заболеваемости у женщин находился между 20 и 29 годами, а у мужчин возникал на 10 лет позже, между 30 и 29 годами соответственно [40].

Для изучения влияния на процессы камнеобразования компонентов МС во взаимосвязи с гендерными аспектами проведено исследование в детской популяции. В исследование были включены 94 ребенка (соотношение мальчиков и девочек 1 : 1,8), которые не принимали никаких лекарств и не соблюдали диету до лечения мочекаменной болезни [43]. У детей с избыточной массой тела были выявлены гипоцитратурия, гиперкальциурия и гипероксалурия по сравнению с детьми с нормальной массой.

Оценка факторов риска камнеобразования в обеих группах подтверждает, что избыточная масса тела может быть причиной образования камней у обоих полов. Точно так же A.L. Negri и соавт. [44] обнаружили, что с увеличением ИМТ у обоих полов было значительное увеличение экскреции мочевой кислоты и оксалата, но значительное снижение рН мочи отмечено только у мужчин. В другом исследовании, включавшем более чем 500 исследуемых с кальций-оксалатными конкрементами, обнаружена положительная взаимосвязь между ИМТ и уровнем экскреции оксалата с мочой у женщин и уровнем экскреции кальция с мочой у мужчин [45].

Чтобы определить, есть ли связь МКБ и ожирения, был проведен субанализ, который показал, что ожирение является фактором риска развития МКБ во всех возрастных и обеих гендерных группах, у лиц с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. В рамках этого субанализа ожирение у женщин продемонстрировало наибольшую величину эффекта: женщины с ожирением были значительно более подвержены камнеобразованию, чем не страдающие ожирением (отношение шансов (ОШ) 1,35, 95%-й ДИ (1,33–1,37)). Этот эффект был меньше выражен у мужчин (ОШ 1,04, 95%-й (1,02–1,06)). Наличие избыточной массы тела у женщин увеличивало риск возникновения МКБ больше, чем любой другой показатель на 35% [46].

A. Trinchieri и соавт. провели исследование, целью которого являлась оценка влияния избыточной массы тела и ожирения на риск образования камней в почках у населения, придерживающегося средиземноморской диеты, а также выяснение механизмов, лежащих в основе повышенного риска МКБ,

наблюдаемой у лиц с ожирением [47]. Был проведен ретроспективный анализ данных 1 698 пациентов с МКБ (средний возраст $(45,9 \pm 14,6)$ года; 984 мужчины и 714 женщин), посещающих амбулаторные клиники в Милане и Флоренции, которые наблюдались в период с января 1986 г. по июнь 2014 г.

Итальянские ученые просмотрели записи и собрали данные относительно возраста, пола, массы тела, роста, состава конкрементов, связи с СД 2-го типа или подагрой и метаболического профиля суточной мочи. В исследуемой популяции избыточная масса тела и ожирение имели место у 40,7 и 8% мужчин и у 19,9 и 8,7% женщин соответственно [47]. Средний ИМТ пациентов с МКБ составил $24,5 \pm 7,5$ кг/м² [47]. Значения ИМТ положительно коррелировали с возрастом ($p = 0,000$), а средний ИМТ был выше у мужчин, чем у женщин ($(25,5 \pm 8,9)$ против $(23,2 \pm 4,4)$ кг/м²) [47]. У мужчин, страдающих МКБ, показатели избыточной массы тела и ожирения были выше, чем в общей популяции Италии в 2004 г. только для возрастной группы 25–44 лет [47].

Показатели избыточной массы тела и ожирения значительно различались у пациентов с различным химическим составом конкрементов. В частности, у пациентов с уратными камнями показатели избыточной массы тела и ожирения были выше, чем у пациентов с кальциевыми камнями или другими типами камней [47]. Кроме того, показатели, характеризующие СД 2-го типа и подагру, были значительно выше у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Также у данной категории пациентов экскреция с мочой факторов риска формирования камней, таких как кальций, оксалаты и ураты, а также ингибирующих веществ, таких как цитрат, была значительно выше, чем у пациентов с нормальной или недостаточной массой тела. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у пациентов с уролитиазом в стране, потребляющей средиземноморскую диету, не выше, чем в общей популяции [47].

Существует все больше доказательств, предполагающих взаимосвязь между резистентностью к инсулину или СД 2-го типа и мочекаменной болезнью. Чтобы оценить это отношение, было проведено исследование трех больших когорт, включающих более 200 тыс. участников: Исследование здоровья медсестер (I) (пожилые женщины), Исследование здоровья медсестер (II) (молодые женщины) и Последующее исследование здоровья медицинских работников (мужчины) [48]. Ассоциацию между СД и нефролитиазом изучали в течение 44 лет наблюдения. Анализ результатов в перечисленных выше группах показал относительный риск распространенности мочекаменной болезни 1,67 у молодых

женщин с диабетом, 1,38 у женщин с диабетом старшего возраста и 1,31 у мужчин с диабетом.

Относительный риск возникновения МКБ у участников с СД по сравнению с участниками без СД был 1,60 у молодых женщин, 1,29 у пожилых женщин и 0,81 у мужчин [48]. Выявлено, что не только СД 2-го типа ассоциируется с повышенным риском МКБ, но и МКБ в анамнезе увеличивает вероятность постановки диагноза СД 2-го типа в дальнейшем. Авторы считают целесообразным у новых больных МКБ проводить диагностику на предмет СД [48]. Это подтверждается исследованием, которое обнаружило, что доля камней мочевой кислоты в 2,2 раза выше у пациентов с СД 2-го типа, чем у пациентов с МКБ без СД, с статистически значимым преобладанием у женщин, чем у мужчин (3,8 против 1,7) ($p = 0,003$) [49].

Обзор литературы показал, что в механизмах развития МС и МКБ как ассоциированном с ним заболеванием существенное значение имеют гендерные аспекты, дальнейшее изучение и понимание которых необходимо при разработке качественных диагностических алгоритмов и патогенетически обоснованных подходов к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянец Ю.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (6): 5–15. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.
2. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянец Ю.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (5): 428–434. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-428-424.
3. Curhan G., Goldfarb D. Epidemiology of stone disease. *Urol. Clin. North Am.* 2007; 34 (3): 287–293. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.04.003.
4. Lieske J.C., Pena de la Vega L.S., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Leibson C.L., Ho K.-L., Gettman M.T. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int.* 2006; 69 (4): 760–764. DOI: 10.1038/sj.ki.5000150.
5. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev. Urol.* 2010; 12 (2-3): e86–96.
6. Scales C.D., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur. Urol.* 2012; 62 (1): 160–165. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
7. Гудков А.В., Бощенко В.С., Афонин В.Я., Лозовский М.С. Зависимость эффективности и безопасности ретроградной контактной электроимпульсной уретеролитотрипсии от расположения и размеров конкремента. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013; 3: 100–106.

8. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протощак В.В., Бабкин П.А., Гулько А.М., Кубин Н.Д. Эффективность противоресививной терапии у больных мочекаменной болезнью и метаболическим синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2013; 5 (2): 85–89.
9. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018; 1: 66–75. DOI: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75.
10. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; (4): 94–99.
11. West B., Luke A., Durazo-Arvizu R.A., Cao G., Shoham D., Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51 (5): 741–747. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030.
12. Jeong I.G., Kang T., Bang J.K., Park J., Kim W., Hwang S.S., Kim H.K., Park H.K. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58 (3): 383–388. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.03.021.
13. Moudi E., Hosseini S.R., Bijani A. Nephrolithiasis in elderly population; effect of demographic characteristics. *J. Nephro-pathol.* 2017; 6 (2): 63–68. DOI: 10.15171/jnp.2017.11.
14. Lee Y.C., Huang S.P., Juan Y.S., Huang T.Y., Liu C.C. Impact of metabolic syndrome and its components on kidney stone in aging Taiwanese males. *Aging Male*. 2016; 19 (3): 197–201. DOI: 10.1080/13685538.2016.1174987.
15. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 11 (3): 14–17. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-14-17.
16. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020; 60 (10): 113–121. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1153.
17. Севостьянова О.А., Бощенко В.С., Осадчий В.К., Парначёв В.П., Полиенко А.К. Изучение минерального состава и структуры уrolитов жителей Томского района (г. Томск). *Урология*. 2017; 2: 52–57. DOI: 10.18565/uro.2017.2.76-81.
18. Константинова О.В., Катибов М.И., Яненко Э.К., Калинин Д.Н., Гецаев Т.К. Ожирение и мочекаменная болезнь. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013; 2: 65–67.
19. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани. *Медицинские новости*. 2009; 3: 7–12.
20. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55 (4): 44–49. DOI: 10.14341/PROBL200955444-49.
21. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 314 (1): 1–16. DOI: 10.1016/j.mce.2009.07.031.
22. Васюкова О.В. Адипокины при ожирении у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (4–2): 9–10.
23. Dunmore S.J., Brown J. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J. Endocrinol.* 2013; 216 (1): 37–45. DOI: 10.1530/JOE-12-0278.
24. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (1): 20–26. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-1-20-26.
25. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Дзюман А.Н., Осихов И.А., Медянцева Ю.А., Клиновицкий И.Ю., Мурашев Б.Ю., Афанасьева Д.С., Бычков В.А. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014; 34 (4): 51–58.
26. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Медянцева Ю.А., Рудницкий В.А. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (5): 12–19. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-12-19.
27. Laughlin G.A., Barret-Connor E., May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role endogenous sex hormones. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2007; 31 (3): 457–465. DOI: 10.1038/sj.jco.0803427.
28. Донцов А., Васильева Л. Гендерные антропометрические и гормональные особенности при метаболическом синдроме. *Врач*. 2014; (7): 72–74.
29. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol. Res.* 2001; 50 (5): 443–459.
30. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009; 88 (6): 6–13.
31. Баранова А.В. Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома. *Генетика*. 2008; 44 (10): 1338–1355.
32. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М. Гендерные особенности связи адипокинов с инсулинорезистентностью у пациентов с факторами риска. Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». 2012: 82.
33. Perucca J., Bouby N., Valeix P., Bankir L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292 (2): 700–705. DOI: 10.1152/ajpregu.00500.2006.
34. Hadj-Aissa A., Bankir L., Frayssse M., Bichet D.G., Laville M., Zech P., Pozet N. Influence of the level of hydration on the renal response to a protein meal. *Kidney Int.* 1992; 42 (5): 1207–1216. DOI: 10.1038/ki.1992.406.
35. Sarada B., Satyanarayana U. Urinary composition in men and women and the risk of urolithiasis. *Clin. Biochem.* 1991; 24 (6): 487–490. DOI: 10.1016/s0009-9120(05)80007-4.
36. Parks J.H., Barsky R., Coe F.L. Gender differences in seasonal variation of urine stone risk factors. *J. Urol.* 2003; 170 (Pt 1): 384–388. DOI: 10.1097/01.ju.0000071721.91229.27.

37. Wang Y.X., Crofton J.T., Liu H., Sato K., Brooks D.P., Share L. Estradiol attenuates the antidiuretic action of vasopressin in ovariectomized rats. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (Pt 2): 951–957. DOI: 10.1152/ajpregu.1995.268.4.R951.
38. Wang Y.X., Crofton J.T., Miller J., Sigman C.J., Liu H., Huber J.M., Brooks D.P., Share L. Sex difference in urinary concentrating ability of rats with water deprivation. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (Pt 2): 550–555. DOI: 10.1152/ajpregu.1996.270.3.R550.
39. Daudon M., Doré J.-C., Jungers P., Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol. Res.* 2004; 32 (3): 241–247. DOI: 10.1007/s00240-004-0421-y.
40. Knoll T., Schubert A.B., Fahlenkamp D., Leusmann D.B., Wendt-Nordahl G., Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J. Urol.* 2011; 185 (4): 1304–1311. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.073.
41. Novak T.E., Lakshmanan Y., Trock B.J., Gearhart J.P., Matlaga B.R. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology.* 2009; 74 (1): 104–107. DOI: 10.1016/j.urology.2008.12.079.
42. Trinchieri A., Coppi F., Montanari E., Del Nero A., Zanetti G., Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur. Urol.* 2000; 37 (1): 23–25. DOI: 10.1159/000020094.
43. Sarica K., Eryildirim B., Yencilek F., Kuyumcuoglu U. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology.* 2009; 73 (5): 1003–1007. DOI: 10.1016/j.urology.2008.11.038.
44. Negri A.L., Spivacow F.R., Del Valle E.E., Forrester M., Rosende G., Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol. Res.* 2008; 36 (6): 303–307. DOI: 10.1007/s00240-008-0161-5.
45. Taylor E.N., Curhan G.C. Body size and 24-hour urine composition. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (6): 905–915. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.09.004.
46. Nowfar S., Palazzi-Churas K., Chang D.C., Sur R.L. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology.* 2011; 78 (5): 1029–1033. DOI: 10.1016/j.urology.2011.04.011.
47. Trinchieri A., Croppi E., Montanari E. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. *Urolithiasis.* 2017; 45 (3): 271–278. DOI: 10.1007/s00240-016-0908-3.
48. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005; 68 (3): 1230–1235. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x.
49. Daudon M., Lacour B., Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (2): 468–469. DOI: 10.1093/ndt/gfh594.

Сведения об авторах

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, и.о. зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4513-6329.

Бощенко Вячеслав Семенович, д-р мед. наук, профессор, кафедра общей и детской урологии-андрологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2448-9870.

Кошавцева Юлия Игоревна, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск.

Цой Алексей Валерьевич, врач-уролог, Клиническая больница Святителя Луки, г. Санкт-Петербург.

Тетенева Анна Валентиновна, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4323-2798.

Месько Павел Евгеньевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2183-4402.

Карзилов Александр Иванович, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-3919-720.

Поровский Ярослав Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3378-0608.

Мишустина Елена Львовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2498-801X.

Тетенев Константин Федорович, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5306-6589.

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7978-5327.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9640-2028.

(✉) **Беспалова Инна Давидовна**, e-mail: innadave@mail2000.ru

Поступила в редакцию 22.01.2021

Подписана в печать 25.05.2021