



¹ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

² Клиника профессора Калининко, Москва

³ Российский университет дружбы народов, Москва

ОСНОВЫ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Д.А. Гусакова^{1,2}, С.Ю. Калининко^{2,3}, И.А. Тюзиков²

Адрес для переписки: Дарья Александровна Гусакова, dariagusakova@gmail.com

Мочекаменная болезнь (МКБ) – крайне актуальная проблема современной урологии. Примерно в 50% случаев заболевание носит рецидивирующий характер, что может свидетельствовать о неэффективности лечения и профилактики, проводимых в стационаре и амбулаторно. Следовательно, лечение и профилактику необходимо проводить с учетом патогенеза данного заболевания. Можно смело утверждать, что метаболическая терапия, включающая в себя коррекцию гормональных и метаболических (биохимических) нарушений, выходит на первый план в лечении МКБ. Среди основных задач консервативного лечения, а также первичной и вторичной профилактики МКБ – борьба с нарушенной кислотностью мочи, нарушениями пуринового обмена (гиперурикемией и гиперурикозурией), поддержание положительного кальциевого баланса в организме, а также компенсация дефицита микроэлементов (в первую очередь магния). Коррекция дефицита тестостерона и витамина D у пациентов с МКБ не только улучшает антропометрические показатели и лежит в основе борьбы с саркопенией и ассоциированной с ней инсулинорезистентностью, но и может стать ключом к решению проблемы МКБ, учитывая тесную этиопатогенетическую взаимосвязь этих состояний.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболический синдром, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, саркопения, метаболическая терапия, тестостерон, витамин D, кислотность, рН мочи, гиперурикемия, гиперурикозурия, гиперкальциемия

Мочекаменная болезнь (МКБ) в настоящее время – одна из наиболее актуальных проблем современной урологии и медицины в целом. Это связано в первую очередь с высокой распространенностью МКБ, которая, по данным нескольких популяционных исследований, составляет от 3,5 до 9,6% [1]. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости [2]. По дан-

ным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, за период с 2002 по 2014 г. прирост числа пациентов с МКБ в нашей стране составил 34,5% [3]. Примерно в 50% случаев заболевание носит рецидивирующий характер [4], что может свидетельствовать о неэффективности лечебных и профилактических мероприятий, проводимых в стационаре и амбулаторно.

Проблема МКБ в нашей стране и мире заключается в доминировании традиционного хирургического подхода, который определял развитие техники оперативных вмешательств и разработку новых технологий удаления камня, что к настоящему времени позволило практически полностью отказаться от открытых оперативных вмешательств на почке по поводу этого заболевания. Появление новых оперативных методов лечения камней почек и мочеточников значительно ослабило интерес к изучению этиологии, патогенеза и консервативного лечения МКБ. Необходимость существования и совершенствования малоинвазивных эндоскопических методов избавления от камня не подвергается сомнению, однако это не избавляет пациента от образования новых конкрементов, поскольку причины, как правило, не устраняются. Только на основании



знания этиопатогенеза возможна разработка оптимальных методов консервативного лечения и профилактики МКБ.

Согласно определению, МКБ – это болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, характеризующаяся наличием камня в мочевыводящей системе [5]. Очевидно, что камень в мочевых путях – только клиническое проявление заболевания, которое не заканчивается с удалением камня, а продолжает прогрессировать, если не были устранены вызвавшие его причины.

Наиболее распространены кальциевые камни, на долю которых приходится не менее 80%. При этом большая часть кальциевых камней, примерно 85–90%, – оксалаты кальция, 1–10% – фосфаты кальция [1]. В последнее время во всем мире прослеживается тенденция к уменьшению в общей структуре доли фосфатных камней. Вероятнее всего, такая ситуация – результат снижения количества инфицированных камней из-за распространения малоинвазивной хирургии МКБ и применения современной антибактериальной терапии. Таким образом, метаболические нарушения выходят на первый план и начинают играть в патогенезе МКБ ключевую роль. Все чаще стали встречаться мочекаменные камни (до 10% всех мочевых камней), в состав которых входят мочевиная кислота и ее соли, а также смешанные камни (до 5% всех кальциевых камней), имеющие в составе соли кальция в сочетании с мочевиной кислотой и/или ее солями [1].

Учитывая вышеизложенное, в основе метаболической терапии МКБ должно лежать воздействие на факторы риска, способствующие формированию кальций-оксалатных и мочекаменных камней, так как именно эти два типа мочевых конкрементов лидируют по частоте в мировой популяции. Рассмотрим эти факторы риска. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015), наиболее распространен-

ными метаболическими факторами, ассоциированными с МКБ у взрослых, считаются повышенная кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,8$), гиперурикемия, гиперурикозурия, гиперкальциурия, гипероксалурия, гипомагниурия, гипоцитратурия, а также низкий объем мочи вследствие недостаточного количества выпиваемой жидкости [6]. Высокая кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,8$) – наиболее важный патогенетический фактор формирования мочекаменных конкрементов, а также камней смешанного состава (кальций + мочевиная кислота). В резко кислой среде растворимость мочевиной кислоты падает. Слаборастворимая мочевиная кислота кристаллизуется в мочевых путях и преобразуется в мочевые камни [7]. При лечении мочекаменного уролитиаза целевыми значениями pH принято считать 6,0–7,0, поскольку именно в этом диапазоне удается повысить растворимость мочевиной кислоты и ее солей и снизить кристаллизацию. Кристаллы мочевиной кислоты, которыми перенасыщена кислая моча, могут также служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов кальция оксалата [8].

В качестве патогенетической основы нарушенного кислотно-основного равновесия мочи в сторону закисления выступает инсулинорезистентность, которая в свою очередь является ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома [9, 10]. Накоплено достаточно данных, в том числе полученных в известных эпидемиологических исследованиях серии NHANES III, которые указывают на связь МКБ с метаболическим синдромом [11, 12]. Отдельные компоненты метаболического синдрома, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия и сахарный диабет второго типа, независимо коррелируют с повышенной рН мочи при уролитиазе, а наличие одновременно четырех и более компонентов метаболического синдрома увеличивает риск развития МКБ примерно в два раза [11].

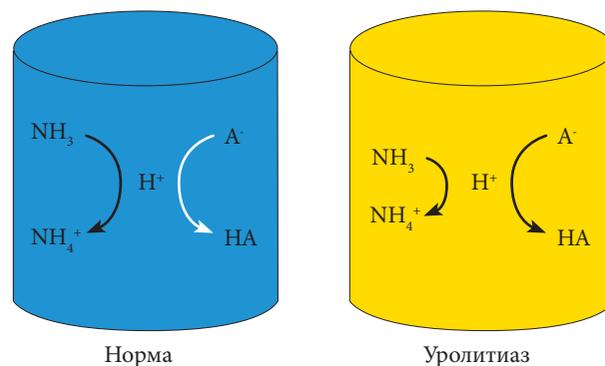


Рис. 1. Аммониевая буферная система мочи в норме и при уролитиазе

Описываются две причины, способствующие повышенной ацидификации мочи у пациентов с метаболическим синдромом: нарушение экскреции иона аммония (NH_4^+) и избыточная экскреция кислот [10, 13]. В норме кислотно-щелочной баланс мочи поддерживается высокопроизводительной аммониевой буферной системой. При избытке кислот аммиак (NH_3), выделяемый клетками почечных канальцев, соединяется с ионами водорода (H^+) в почечных канальцах, образуя ион аммония (NH_4^+) (рис. 1) [14]. Впервые связь между инсулинорезистентностью, рН мочи и аммионогенезом была обнаружена при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у пациентов с мочекаменным уролитиазом [15]. Эти исследования продемонстрировали потенциальную роль инсулинорезистентности в нарушении экскреции иона аммония (NH_4^+) и, таким образом, снижении рН мочи. Инсулиновые рецепторы представлены в различных частях нефрона [16, 17]. В экспериментах на животной модели (крысы, собаки) инсулин показал себя как стимулятор почечного аммионогенеза [18, 19]. Соответственно, при инсулинорезистентном состоянии нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции NH_4^+ . Помимо нарушения работы аммониевого буфера есть еще один механизм, способствующий повышению кислотности мочи, –

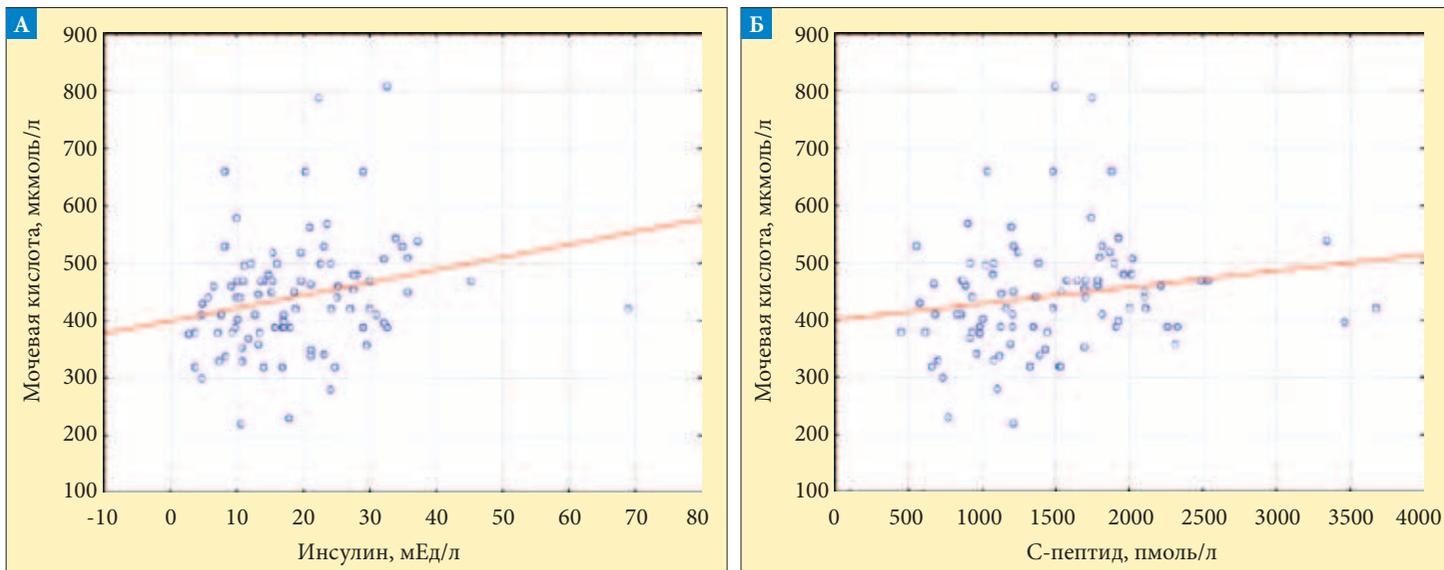


Рис. 2. Результаты корреляционного анализа сывороточной концентрации: А – мочевой кислоты и инсулина ($r=0,30$, $p=0,004$), $n=90$; Б – мочевой кислоты и С-пептида ($r=0,25$, $p=0,02$), $n=90$

избыточная экскреция кислот. По данным N.M. Maalouf и соавт., у пациентов с метаболическим синдромом отмечалась достоверно более высокая экскреция кислот по сравнению с контрольной группой [10]. Избыточная экскреция кислот может быть следствием как чрезмерного употребления продуктов с кислым рН и низкого употребления щелочных продуктов, так и эндогенной гиперпродукции кислот. Так, экскреция кислот

была достоверно выше у пациентов с мочекислым уролитиазом по сравнению с контрольной группой (без уролитиаза) [20]. Все пациенты получали одинаковое по кислотности питание, что позволило исключить влияние употребляемой пищи на экскрецию кислот и предположить их эндогенную гиперэкскрецию у пациентов с уратными камнями. Сочетание гиперэкскреции мочевой кислоты с повышенной кислотностью мочи повышает вероятность кристаллизации мочевой кислоты и ее солей. Именно поэтому устранение гиперурикемии и гиперурикозурии наряду с подщелачиванием мочи – одна из основных целей метаболической терапии МКБ [13]. Гиперинсулинемия как компенсаторному состоянию на фоне инсулинорезистентности отводится основная роль в развитии гиперурикемии при метаболическом синдроме, а повышенный уровень мочевой кислоты в крови может служить косвенным признаком гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. К такому выводу мы пришли после статистической обработки результатов собственного исследования, где изучали метаболические факторы риска МКБ у пациентов с метаболичес-

ким синдромом [21]. Были получены статистически достоверные положительные корреляции между концентрацией мочевой кислоты в крови и уровнем инсулина и С-пептида (рис. 2). Гиперурикемия – результат нарушения пуринового обмена. Она часто сочетается с ожирением и сахарным диабетом второго типа (проявлениями метаболического синдрома). Одна из причин нарушения пуринового обмена помимо наследственных ферментных дефектов и повышенного потребления продуктов, богатых пуринами, – повышенный метаболизм мышечной ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими, в итоге приводящий к саркопении (дефициту количества и качества скелетных мышц). Тестостерон – основной андроген, представленный в мышечной ткани, в которой активность 5-альфа-редуктазы крайне низкая. Тестостерон оказывает прямое анаболическое действие как на гладкую, так и на скелетную мускулатуру, приводя к увеличению мышечной массы и гипертрофии мышечных волокон. Анаболический эффект тестостерона заключается также в стимуляции синте-

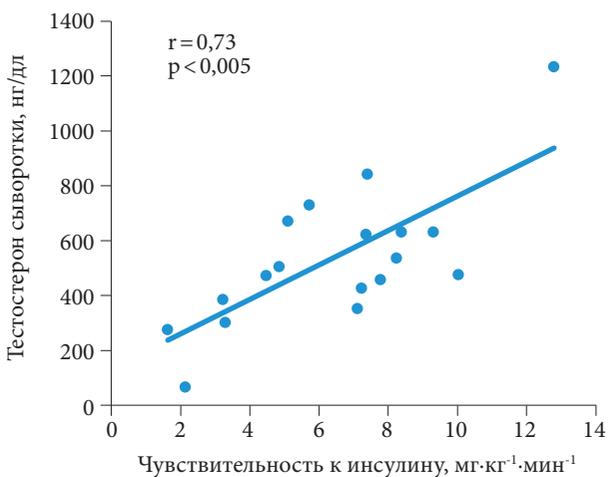


Рис. 3. Динамика чувствительности к инсулину при повышении сывороточного уровня тестостерона на фоне стимулирующей терапии человеческим хорионическим гонадотропином через 48 часов



за органоспецифических белков в почках, печени и других тканях. Уменьшение концентрации тестостерона неизбежно ведет к мышечной гипотрофии и снижению синтетических процессов в организме и может быть причиной повышенного высвобождения пуриновых оснований и соответственно гиперпродукции мочевой кислоты [21].

Низкий уровень половых гормонов достоверно связан с ожирением и инсулинорезистентностью также посредством механизмов саркопении, поскольку утилизация глюкозы происходит в основном в мышечной ткани. Доказано, что стимуляция эндогенной секреции тестостерона хорионическим гонадотропином человека улучшает чувствительность к инсулину уже в течение 48 часов (рис. 3) [22]. Таким образом, дефицит тестостерона у мужчин в любом возрасте – важнейший гормональный фактор, повышающий риск развития саркопении и всех ее неблагоприятных последствий, к которым смело можно отнести инсулинорезистентность и, как итог, сахарный диабет второго типа, ожирение и нарушение липидного обмена, а также гиперурикемию – важнейший метаболический фактор риска МКБ. Коррекция гипогонадизма у мужчин позволяет увеличить количество и улучшить качество мышечной массы при одновременном уменьшении жировой массы, что подтверждают результаты многочисленных недавних исследований с высокой степенью доказательности [23–25]. Помимо улучшения композиционного состава тела заместительная андрогенотерапия может быть патогенетическим компонентом лечения гиперурикемии и ассоциированной с ней гиперэкскреции мочевой кислоты (рис. 4 и 5) [21]. В нашем исследовании также было отмечено достоверное повышение рН мочи с 5,5 (5,0; 5,5) до 6,0 (5,8; 6,4) ($p < 0,001$) в основной группе пациентов на фоне андрогенотерапии, тогда как в группе контроля, не получавшей терапию, этого не наблюдалось (рис. 6) [21].

Данные изменения, несомненно, ассоциированы с компенсацией гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в основной группе пациентов, получавших лечение препаратом тестостерона, и сочетались с уменьшением выраженности ожирения (снижение индекса массы тела и окружности талии), нормализацией систолического артериального давления, улучшением показателей липидного и углеводного обмена [21].

Говоря о гормональных механизмах саркопении, связанной с ней инсулинорезистентности и характерных нарушениях обмена веществ, приводящих к МКБ, нельзя не упомянуть еще один важный, но незаслуженно забытый мощный анаболический гормон с антиоксидантными свойствами и уникальными системными метаболическими эффектами – витамин (гормон) D. В настоящее время хорошо известно, что дефицит витамина (гормона) D (признанный неинфекционной эпидемией XXI в.) непосредственно связан с уровнем тестостерона, и с развитием саркопении [26]. С одной стороны, имеют место сезонные колебания уровня витамина D с высоким уровнем летом и осенью и низким уровнем зимой и весной (по аналогии с годичными циклами тестостерона) [27]. С другой стороны, регуляция экспрессии генов метаболизма гормона D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов. Соответственно, дефицит андрогенов усиливает неблагоприятные для здоровья последствия дефицита витамина D [28]. Таким образом, между тестостероном и гормоном D в организме наблюдаются достоверные эффекты физиологического синергизма в отношении влияния на саркопению и инсулинорезистентность, углеводный, липидный и пуриновый обмен. Учитывая огромную палитру биологических эффектов витамина D, его участие в углеводном, жировом, пуриновом обмене, анаболическое, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие, необходимость восполнения его

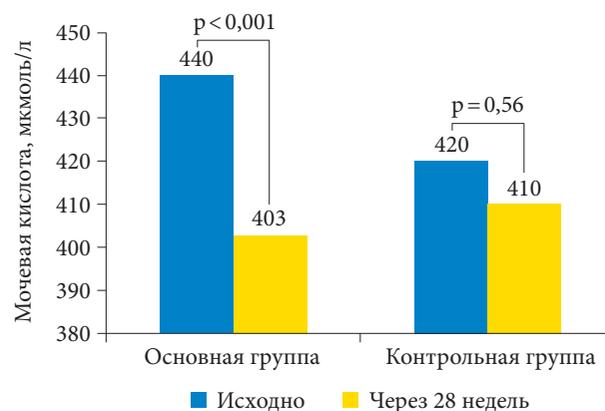


Рис. 4. Изменение сыровоточной концентрации мочевой кислоты (норма < 430) у мужчин с гипогонадизмом при первичном обследовании и спустя 28 недель терапии препаратом тестостерона ундеканоата для в/м инъекций в основной группе ($n = 40$) и группе контроля ($n = 25$)

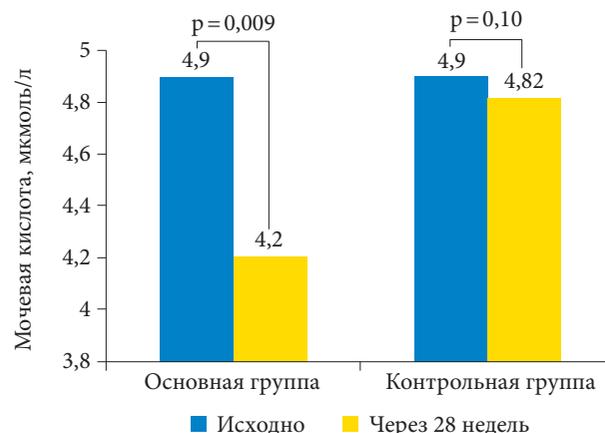


Рис. 5. Изменение суточной экскреции мочевой кислоты (норма 1,48–4,13) у мужчин с гипогонадизмом при первичном обследовании и спустя 28 недель терапии препаратом тестостерона ундеканоата для в/м инъекций в основной группе ($n = 40$) и группе контроля ($n = 25$)

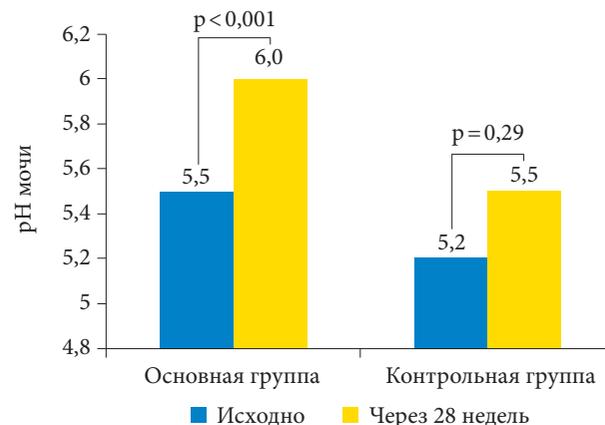


Рис. 6. Изменение рН мочи у мужчин с гипогонадизмом при первичном обследовании и спустя 28 недель терапии препаратом тестостерона ундеканоата для в/м инъекций в основной группе ($n = 40$) и группе контроля ($n = 25$)



дефицита не может подвергаться сомнению. В то же время безопасность применения препаратов витамина D у пациентов с МКБ до сих пор дискутируется в урологическом сообществе. Причина – предположительная роль витамина D в формировании кальциевых камней. Среди патофизиологических механизмов формирования кальциевых (в первую очередь кальций-оксалатных) камней самый распространенный – гиперкальциурия, она выявляется у 30–60% взрослых с данным видом уролитиаза [6]. Витамин (гормон) D совершенно необоснованно «обвиняется» некоторыми урологами в развитии и прогрессировании гиперкальциурии.

С возрастом уровень промежуточного метаболита витамина D (25(OH)D) снижается как у мужчин, так и у женщин [29], что обусловлено уменьшением количества времени, проводимого на солнце (вследствие чего замедляется синтез витамина D в коже), недостаточным потреблением витамина D с пищей, а также снижением функции почек, что ведет к уменьшению образования активной формы гормона D. Если, согласно теории витамин D-зависимой гиперкальциурии, считать гормон D (активный метаболит витамина D) одним из ключевых компонентов патогенеза кальциевого уролитиаза, то возрастное снижение его синтеза должно приводить к снижению заболеваемости МКБ. Однако, согласно статистическим данным, в повседневной практике этого не происходит. Более того, высокая распространенность дефицита витамина D и недостаточная его коррекция, по данным эпидемиологических исследований, проведенных как в странах Запада, США, так и в России [29, 30], сочетаются с ростом заболеваемости МКБ по всему миру [3].

В поддержку теории витамин D-независимой гиперкальциурии выполнено достаточное количество убедительных экспериментальных исследований,

показывающих влияние генетического фактора на формирование кишечной гиперабсорбции кальция и развитие гиперкальциурии. Несколько исследований на специальной популяции крыс с МКБ и гиперкальциурией продемонстрировали нормальные концентрации кальция и активного метаболита витамина D (1,25(OH)₂D), повышение его кишечной абсорбции с кальциевыми камнями в мочевых путях [31, 32], повышенную резорбцию костной ткани и снижение реабсорбции кальция почками [31, 33]. При изучении концентрации и метаболизма витамина D у пациентов с кальциевым уролитиазом не было установлено патофизиологической роли витамина D и его метаболитов в формировании кальциевых конкрементов [34, 35]. Более того, у многих пациентов с МКБ имелась недостаточность или даже дефицит витамина D и снижение костной плотности [36, 37].

В настоящее время практически отсутствуют какие-либо сомнения в безопасности применения витамина D в качестве профилактики или лечения его недостаточности и дефицита. Длительный ежедневный прием высоких доз витамина D здоровыми взрослыми людьми не приводил ни к гиперкальциемии, ни к увеличению экскреции кальция с мочой [38, 39]. Более того, у пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D намного чаще встречались повышенная экскреция камнеобразующих веществ (кальция, мочевой кислоты, оксалатов), сниженная экскреция цитрата калия (основного солюбилизатора мочи), а также недостаточный объем выделяемой мочи, который считается фактором риска уролитиаза [37].

Похожие данные в отношении метаболических факторов риска МКБ были получены при изучении влияния инсулинорезистентности на фоне метаболического синдрома на экскрецию камнеобразующих веществ у пациентов с кальциевыми камнями. Как ус-

тановили A. Cupisti и соавт., уровень инсулинорезистентности (определенный при помощи индекса НОМА) обратно коррелировал с экскрецией цитрата (основного солюбилизатора мочи, препятствующего формированию кальций-оксалатных камней) [40]. Интересны результаты, которые приводят R.A. DeFronzo и соавт. При обследовании здоровых молодых добровольцев и используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, ученые показали, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой примерно на 60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации [41]. Есть сообщения о положительной корреляции между ожирением и экскрецией кальция и оксалатов и отрицательной – между ожирением и экскрецией цитрата [38, 42, 43].

В настоящее время можно смело утверждать, что метаболическая терапия, включающая в себя коррекцию гормональных и метаболических (биохимических) нарушений, выходит на первый план в лечении МКБ. В век профилактической медицины основная цель – не столько купировать острое состояние и не допустить рецидива заболевания, сколько предотвратить развитие болезни путем первичной профилактики. Среди основных задач консервативного лечения, а также первичной и вторичной профилактики МКБ – борьба с нарушенной кислотностью мочи, нарушениями пуринового обмена (гиперурикемией и гиперурикозурией), поддержание положительного кальциевого баланса в организме, что может быть достигнуто повышением всасывания кальция из кишечника, снижением его экскреции и уменьшением избыточной резорбции костной ткани, а также компенсацией дефицита микроэлементов (в первую очередь магния).

Повышенная кислотность мочи (pH ≤ 5,8) в нескольких порциях мочи – повод для серьезного

Не держи камень в почках!

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**

ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН®

из группы щелочных цитратов

Применяется при
камнях в почках:

- ✓ Уратных
- ✓ Оксалатных
- ✓ Смешанных*

* При содержании оксалатов менее 25%. ** По данным компании INSIGHT Health за 2016 год.
Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама.

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70, факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru

esparma®



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



беспокойства. Может возникнуть необходимость проведения ощелачивающей терапии с использованием цитратных смесей. Наиболее изученный и эффективный препарат цитратной смеси, зарегистрированный в России, – Блемарен. Дозировка цитратной смеси подбирается индивидуально, согласно корректровке колебаний рН мочи в течение суток. Терапия цитратными смесями – способ быстрой и безопасной коррекции повышенной

кислотности мочи, позволяющий добиться хорошего ощелачивающего эффекта, что крайне необходимо таким пациентам в рамках комплексной метаболической терапии. При этом врачу и пациенту важно понимать, что в основе нормализации рН лежит коррекция инсулинорезистентности, которая достигается изменением образа жизни и характера питания, назначением специфической терапии препаратом метформина и, самое главное, ликвида-

ей дефицита гормонов (в первую очередь тестостерона и витамина D). Коррекция дефицита тестостерона и витамина D у пациентов с МКБ не только улучшает антропометрические показатели и лежит в основе борьбы с саркопенией и ассоциированной с ней инсулинорезистентностью, но и может быть ключом к решению проблемы МКБ у таких пациентов, учитывая тесную этиопатогенетическую взаимосвязь этих состояний. 🌐

Литература

1. Curhan G., Goldfarb D. Epidemiology of stone disease. 2nd International Consultation on Stone Disease September 5, 2007 / ed. by J. Denstedt, S. Khoury. Paris, 2008. P. 11–20.
2. Xu H., Zisman A.L., Coe F.L., Worcester E.M. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions // Expert Opin. Pharmacother. 2013. Vol. 14. № 4. P. 435–447.
3. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 2. С. 3–7.
4. Авдошин В.П., Андриухин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза. М., 2012.
5. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная урологическая проблема // Consilium Medicum. Урология. 2003. С. 18–22.
6. Skolarikos A., Straub M., Knoll T. et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines // Eur. Urol. 2015. Vol. 67. № 4. P. 750–763.
7. Sakhaee K., Adams-Huet B., Moe O.W., Pak C.Y. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis // Kidney Int. 2002. Vol. 62. № 3. P. 971–979.
8. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones // JAMA. 2005. Vol. 293. № 4. P. 455–462.
9. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // Kidney Int. 2004. Vol. 65. № 2. P. 386–392.
10. Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W. et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2. № 5. P. 883–888.
11. Antonelli J.A., Maalouf N.M., Pearle M.S., Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030 // Eur. Urol. 2014. Vol. 66. № 4. P. 724–729.
12. Wong Y.V., Cook P., Somani B.K. The association of metabolic syndrome and urolithiasis // Int. J. Endocrinol. 2015. Vol. 2015. ID 570674.
13. Sakhaee K., Maalouf N.M., Sinnott B. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 6. P. 1847–1860.
14. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis // Kidney Int. 2009. Vol. 75. № 6. P. 585–595.
15. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // Kidney Int. 2004. Vol. 65. № 2. P. 386–392.
16. Meezan E., Freychet P. Specific insulin receptors in rat renal glomeruli // Ren. Physiol. 1980. Vol. 3. № 1–6. P. 72–78.
17. Nakamura R., Emmanouel D.S., Katz A.I. Insulin binding sites in various segments of the rabbit nephron // J. Clin. Invest. 1983. Vol. 72. № 1. P. 388–392.
18. Krivosíková Z., Spustová V., Džurík R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin // Physiol. Res. 1998. Vol. 47. № 3. P. 177–183.
19. Chobanian M.C., Hammerman M.R. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments // Am. J. Physiol. 1987. Vol. 253. № 6. Pt. 2. P. F1171–1177.
20. Asplin J.R. Uric acid stones // Semin. Nephrol. 1996. Vol. 16. № 5. P. 412–424.
21. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Роль коррекции гипогонадизма в лечении и профилактике мочекаменной болезни у мужчин с метаболическим синдромом // Проблемы эндокринологии. 2015. № 2. С. 12–20.
22. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A. et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 5. P. 2636–2641.
23. Basualto-Alarcón C., Varela D., Duran J. et al. Sarcopenia and androgens: a link between pathology and treatment // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2014. Vol. 5. ID 217.
24. Saad F., Haider A., Doros G., Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss // Obesity (Silver Spring). 2013. Vol. 21. № 10. P. 1975–1981.
25. Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with “diabesity”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogo-



- nadal men with type 2 diabetes // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. ID 683515.
26. *Girgis C.M., Baldock P.A., Downes M.* Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 410. P. 10–13.
 27. *Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al.* Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. № 2. P. 243–248.
 28. *Blomberg J.M.* Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction*. 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
 29. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
 30. *Жуленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков И.А.* Распространенность дефицита/недостаточности витамина D в рутинной клинической практике // *Вопросы диетологии*. 2017. Т. 7. № 1. С. 10–15.
 31. *Bushinsky D.A., Grynpas M.D., Nilsson E.L. et al.* Stone formation in genetic hypercalciuric rats // *Kidney Int.* 1995. Vol. 48. № 6. P. 1705–1713.
 32. *Bushinsky D.A., Asplin J.R., Grynpas M.D. et al.* Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 3. P. 975–987.
 33. *Tsuruoka S., Bushinsky D.A., Schwartz G.J.* Defective renal-calcium reabsorption in genetic hypercalciuric rats // *Kidney Int.* 1997. Vol. 51. № 5. P. 1540–1547.
 34. *Netelenbos J.C., Jongen M.J., van der Vijgh W.J. et al.* Vitamin D status in urinary calcium stone formation // *Arch. Intern. Med.* 1985. Vol. 145. № 4. P. 681–684.
 35. *Sakhaee K., Maalouf N.M., Kumar R. et al.* Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79. № 4. P. 393–403.
 36. *Penniston K.L., Jones A.N., Nakada S.Y., Hansen K.E.* Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women // *BJU Int.* 2009. Vol. 104. № 10. P. 1512–1516.
 37. *Elkoushy M.A., Sabbagh R., Unikowsky B., Andonian S.* Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic // *Urology*. 2012. Vol. 79. № 4. P. 781–785.
 38. *Taylor E.N., Curhan G.C.* Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 1453–1460.
 39. *Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al.* Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77. № 1. P. 204–210.
 40. *Cupisti A., Meola M., D'Alessandro C. et al.* Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers // *Biomed. Pharmacother.* 2007. Vol. 61. № 1. P. 86–90.
 41. *DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R. et al.* The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man // *J. Clin. Invest.* 1975. Vol. 55. № 4. P. 845–855.
 42. *Taylor E.N., Mount D.B., Forman J.P., Curhan G.C.* Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. № 5. P. 780–789.
 43. *Siener R., Glatz S., Nicolay C., Hesse A.* The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation // *Obes. Res.* 2004. Vol. 12. № 1. P. 106–113.

Basics of Hormonal and Metabolic Therapy of Urolithiasis

D.A. Gusakova^{1,2}, S.Yu. Kalinchenko^{2,3}, I.A. Tyuzikov²

¹ N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Darya Aleksandrovna Gusakova, dariagusakova@gmail.com

Urolithiasis is a very pressing problem of modern urology. Approximately in 50% of cases the disease is of recurrent in nature, which may indicate failure of treatment and prevention, taking place in the urology hospitals and through outpatient care to patients with urolithiasis. This fact indicates the necessity to develop preventive measures, taking into account the pathogenesis of this disease. We can say that metabolic therapy including correction of hormonal and metabolic (biochemical) disorders, comes to the fore in the treatment of urolithiasis. Among the main aims of conservative treatment as well as in primary and secondary prevention urolithiasis are the struggle with abnormal acidity of urine, disorders of purine metabolism (hyperuricemia and hyperuricosuria), maintaining positive calcium balance in the body, and the compensation of micronutrient deficiency (especially magnesium). Correction of testosterone deficiency and vitamin D in patients with urolithiasis not only improves anthropometric indices and appears to be the basis of combating sarcopenia and associated with it insulin resistance, but also can become the key to the solution of the problems of urolithiasis in such patients, taking into account the close etiopathogenic relationships of these conditions.

Key words: urolithiasis, metabolic syndrome, hyperinsulinemia, insulin resistance, sarcopenia, metabolic therapy, testosterone, vitamin D, acidity, pH of urine, hyperuricemia, hyperuricosuria, hypercalcemia

УРОЛОГИЯ