

А.Н. Россоловский, Д.А. Кондратьева, И.А. Крючков, М.Л. Чехонацкая
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
ОБ ЭТИОЛОГИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**
*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов*

Мочекаменная болезнь (МКБ) – системное рецидивирующее заболевание обмена веществ – составляет значительную часть социально-экономического бремени системы здравоохранения. Рост распространенности и увеличение частоты рецидивирования нефролитиаза, продолжающиеся в течение нескольких десятилетий, сигнализируют о необходимости поиска способов профилактики и метафилактики заболевания.

В данном обзоре обобщены актуальные отечественные и зарубежные данные, касающиеся вариabельных причин образований уrolитов в почках. Статья содержит информацию о врожденных и модифицируемых факторах риска МКБ: генетические аспекты камнеобразования, влияние компонентов кластера метаболического синдрома, значение пищевого рациона, роль кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: камни в почках, нефролитиаз, уrolитиаз, этиология, кишечная микрофлора, генетика.

A.N. Rossolovskiy, D.A. Kondrat'eva, I.A. Kryuchkov, M.L. Chekhonatskaya
MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY OF UROLITHIASIS

Urolithiasis is a systemic recurrent metabolic disease that forms a significant part of the socio-economic burden of the healthcare system. The increase in the prevalence and frequency of recurrence of nephrolithiasis, which has been going on for several decades, highlights the need to find ways for prevention and metaphylaxis of the disease.

The review summarizes current domestic and foreign data on the variable causes of uroliths in the kidneys. The article contains information on innate and modifiable risk factors for urolithiasis: genetic aspects of stone formation, the influence of components metabolic syndrome cluster, the importance of the diet, the role of the intestinal microbiota.

Key words: kidney stones, nephrolithiasis, urolithiasis, etiology, intestinal microbiota, genetics.

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одной из актуальных урологических проблем здравоохранения развивающихся и развитых стран. Распространенность нефролитиаза варьирует от 1 до 13% и продолжает прогрессивно возрастать [1]. Данное заболевание занимает четвертое место в структуре заболеваемости Российской Федерации (РФ) по основным классам болезней в 2022 г. [2]. В РФ за период 2005-2019 гг. отмечалась тенденция к увеличению количества случаев заболевания уrolитиазом: прирост заболеваемости с 2005 по 2019 гг. составил 35,45% [3].

Пожизненный риск возникновения, по крайней мере, одного эпизода камнеобразования в почках составляет около 12% для мужчин и 6% для женщин. Около 2–5% населения страдают от симптоматической рецидивирующей МКБ [4].

Прогрессивный рост распространенности, высокая частота рецидивов уrolитиаза определяют медицинскую, социальную и экономическую значимость проблемы [6]. Понимание вариabельных этиопатогенетических причин, вызывающих или способствующих развитию МКБ, необходимо для грамотного персонализированного лечения, своевременной профилактики и метафилактики данного заболевания [4].

С целью систематизации имеющейся информации о факторах риска возникновения, этиологии, патофизиологии уrolитиаза был произведен поиск русско- и англоязычных

литературных источников с использованием баз данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) и веб-сайтов профессиональных ассоциаций. Поиск в базах осуществлялся по следующим ключевым словам: камни в почках (kidney stones), nephrolithiasis (нефролитиаз); urolithiasis (уролитиаз), этиология (etiology), gut microbiota (кишечная микрофлора), genetics (генетика). Были исключены краткие сообщения, тезисы и неактуальные данные.

Несмотря на то, что МКБ была известна человечеству с древнейших времен, до сих пор не существует единой концепции патогенеза заболевания. Причины и механизмы литогенеза продолжают оставаться недостаточно изученными проблемами. Многочисленные теории направлены на объяснение лишь отдельных звеньев в процессе камнеобразования, до сих пор не установлено как действуют многие факторы по отдельности и в различных комбинациях. В процессе образования уrolитов выделяют два механизма: формальный (патогенетический) и каузальный (этиологический). Формальный генез представляет совокупность патогенетических коллоидно-биохимических процессов формирования конкрементов. Каузальный механизм подразумевает комбинацию этиологических факторов уrolитообразования [5]. К эндогенным

факторам относятся: генетические заболевания (ферменто- и тубулопатии), анатомические предпосылки (наличие обструкции мочевыводящей системы, аномалии строения мочевыделительной системы и т.д.), сопутствующие заболевания (нарушение регуляции паратиреоидного гормона, сахарный диабет, метаболический синдром и т.п.). Среди экзогенных факторов выделяют: диетические привычки, низкий уровень физической активности, возраст, пол, расу, климатогеографические влияния, социально-бытовые условия, профессиональные вредные факторы, прием ряда лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, препараты кальция, витамина D и др.) [4,5].

Отягощенный семейный анамнез МКБ связан с генетической предрасположенностью. У пациентов с наличием семейного анамнеза по МКБ риск развития камней в почках в 2–3 раза выше. Результаты исследований, проведенных на базе реестра близнецов штата Вашингтон и реестра близнецов Вьетнамской эпохи, продемонстрировали, что наследуемость риска образования уролитов составляет 50-60%, причем для мужчин этот риск выше, чем для женщин [4]. Согласно исследованиям общегеномной ассоциации (GWAS), выявлены 20 локусов, ассоциированных с нефролитиазом. На передачу сигналов кальций-чувствительных рецепторов могут влиять 5 локусов (DGKD, DGKH, WDR72, GIPC1 и BCR), которые играют центральную роль в регуляции кальциевого гомеостаза. Локус, ассоциированный с геном CYP24A1, может влиять на метаболизм витамина D [7]. Одним из актуальных направлений изучения врожденных факторов риска развития уролитиаза является выявление генетического полиморфизма. Максимальная связь с риском развития МКБ выявлена для полиморфизмов rs219781, rs219780, rs219779, rs219778, rs219777 гена CLDN14 [8]. Chou Y. et al. определили, что полиморфизмы rs12313273, rs6486795 гена ORAI1 ассоциированы с риском возникновения нефролитиаза. Носительство аллеля С для полиморфизма rs12313273 вышеописанного гена тесно связано с рецидивирующим уролитиазом [9]. Аналогично зарубежным исследованиям в ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» Минздрава России в течение нескольких лет изучался генетический полиморфизм генов кандидатов нефролитиаза. Так, была выявлена взаимосвязь между полиморфными вариантами гена модулятора активатора высвобождения каль-

ция 1 (ORAI1) и МКБ у пациентов со здоровыми родственниками и с семейной кластеризацией уролитиаза [10].

Внимание исследователей МКБ в первую очередь направлено на модифицируемые факторы риска, которые поддаются коррекции с помощью фармакотерапии, изменения образа жизни. Среди таких факторов отмечается метаболический синдром (МС), прогрессирующая распространенность которого, как и нефролитиаза, наблюдается практически глобально [11]. Распространенность МС в общей популяции варьирует от 14 до 39% [12]. В РФ распространенность МС довольно высока и колеблется от 40,3 до 50,5% [13]. В соответствии с соглашением (2009 г.) Международной Федерации диабета (International Diabetes Federation), Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute), Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), Всемирной кардиологической федерации (World Heart Federation), Международного общества атеросклероза (International Atherosclerosis Society) и Международной ассоциации по изучению ожирения (World Obesity Federation) диагноз МС выставляется при наличии любых трех из пяти диагностических критериев:

- абдоминальное ожирение (критерии, специфичные для отдельных стран и конкретных групп населения, в РФ абдоминальное ожирение определяется при окружности талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см);
- повышение уровня триглицеридов $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): у мужчин $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) или медикаментозная терапия дислипидемии;
- артериальная гипертензия (АГ) (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.) или прием антигипертензивных препаратов пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе;
- повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или прием сахароснижающих препаратов [14].

Ожирение, как один из компонентов кластера метаболического синдрома, является важным фактором риска развития МКБ как у мужчин, так и у женщин. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала данное заболевание эпидемией: 60% взрослых и практически каждый третий ребенок (29%

мальчиков и 27% девочек) в европейском регионе имеют избыточный вес или ожирение, а ежегодно от этого заболевания умирает 1,2 миллиона человек (13% в структуре смертности) [15]. В РФ также наблюдается прогрессирующее распространение «эпидемии XXI века». Так, в 2020 году ожирение наблюдалось у 13,6% мужчин и 20,8% женщин, а в 2022 году этот показатель вырос до 17% и 23,3% соответственно [16]. Существует прямая зависимость между распространенностью уrolитиаза и степенью избыточного веса и ожирения как у мужчин, так и у женщин. Анализируя данные NHANES за 2007–2010 годы, Scales и соавт. обнаружили, что распространенность камней в почках была выше среди лиц с ожирением (11,2%) и избыточной массой тела (9,2%), чем среди лиц с нормальным весом (6,1%). Среди мужчин с ожирением распространенность мочекаменной болезни составила 13,0%, среди женщин с ожирением – 9,6% [17]. Э.Н. Тейлор и соавт. сообщили о тесной взаимосвязи между риском камнеобразования и увеличением окружности талии – индекса массы тела (ИМТ) и веса. Относительный риск образования камней у мужчин с весом более 100 кг (220 фунтов) по сравнению с мужчинами с весом менее 68,2 кг (150 фунтов) составил 1,44. Увеличение объема талии (ОТ) прямо пропорционально риску образования камней в почках во всех изученных группах населения. Участники исследования, страдающие ожирением 1-й степени ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) имели повышенный относительный риск образования почечных конкрементов по сравнению с опрошенными с ИМТ от 21 до $22,9 \text{ кг/м}^2$: для мужчин относительный риск составил 1,33, для пожилых женщин – 1,90 и для молодых женщин – 2,09 [18]. Н. Liu и соавт. (2022), анализируя данные NHANES за 2007–2018 годы, подтвердили вышеописанные результаты исследования, продемонстрировав положительную корреляцию между индексом талии с поправкой на вес (показатель, определяемый делением ОТ на квадратный корень из массы тела) и повышенную распространенность камней в почках среди взрослого населения [19].

Было предложено несколько гипотез для объяснения патофизиологической ассоциации между МС и МКБ, включая гипергликемию и инсулинорезистентность. Исследования показали, что гипергликемия может увеличивать секрецию кальция с мочой, мочевой кислоты, фосфора и оксалатов [20]. Инсулинорезистентность может быть причиной уменьшения всасывания кальция и, как след-

ствие, гиперкальциурии, способствующей камнеобразованию. Schuille O.P. и соавт. (1997) изучили реакцию на пероральный прием пищи, богатой углеводами и кальцием, в двух группах: в группе мужчин, страдающих идиопатическим рецидивирующим кальциевым уrolитиазом, и в группе контроля. В первой группе наблюдалась постпрандиальная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность без гипергликемии [21]. Worcester E.M. и соавт. (2007) определили, что после приема любой пищи экскреция Ca^{2+} с мочой у пациентов с идиопатической гиперкальциурией была выше, чем в группе контроля, вследствие снижения реабсорбции данного иона в почечных канальцах без увеличения фильтрационной способности [23]. В настоящее время активно изучаются генетические факторы, обуславливающие взаимосвязь инсулинорезистентности и МКБ. Shen Sh. и соавт. (2023) идентифицировали 11 потенциальных генов, ассоциированных с нефролитиазом и диабетом, применяя анализ взвешенных сетей коэкспрессии генов (weighted gene coexpression network analysis, WGCNA) и скрининг дифференциально экспрессируемых генов (DegS). Среди них интерлейкин-11 (ИЛ-11) определен как «узловой ген» (hub gene), потенциальный диагностический биомаркер [22].

Инсулинорезистентность может приводить к уменьшению синтеза аммиака эпителием в почечных канальцах и содержания аммония в просветах почечных канальцев и снижению pH мочи [21]. Роль инсулина в стимуляции почечного аммонийногенеза была экспериментально доказана *in vitro* при исследовании на крысах и собаках [24,25]. В конце XX века было высказано предположение о потенциальном воздействии инсулинорезистентности на функцию натрий-водородного обменника 3-го типа (NHE-3), выполняющего ключевую роль в транспорте ионов NH_4^+ в просвете почечных канальцев [26]. Менее чем через 15 лет Klisic J. и соавт. в эксперименте на ренальной культуре клеток опоссумов доказали, что инсулин стимулирует натрий-водородный (Na^+ / H^+) обменник 3 изоформы (NHE3) в почечном эпителии, что позволяет молекулам NH_3^+ протонироваться с трансформацией в аммоний и, следовательно, создавать предпосылки для литогенеза за счет снижения pH мочи [27]. На основании результатов суточного эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста N.Abate и соавт. (2004) продемонстрировали, что увеличение резистентности к инсулину связано с ацидификацией мочи [28]. N.M. Maalouf и соавт.

(2007) в амбулаторном исследовании 148 человек подтвердили подобную зависимость и определили, что по мере увеличения числа диагностических критериев МС у пациентов как мужского, так и женского пола наблюдается снижение средних значений суточного рН мочи. Также в группе исследуемых с МС отмечалась более высокая экскреция кислот с мочой (net acid excretion – NAE) по сравнению с контрольной группой. Чрезмерная экскреция кислот (NAE) может являться следствием низкощелочной диеты, превалирования пищи с кислым значением рН, эндогенной гиперпродукцией кислоты [29]. I. A. Bobulescu и соавт., (2019) обратили внимание на влияние продуктов питания на NAE у пациентов с мочекишечным уролитиазом. Участники исследования в течение 5 дней строго придерживались разработанного диетологом суточного рациона, который состоял из 15% белка, 30% жира, 55% углеводов, 2500-3000 мл воды, микронутриентов: 400 мг кальция, 800 мг фосфора, 100 м/экв натрия. В группе контроля независимо от диеты увеличение экскреции кислот с мочой было прямо пропорционально увеличению ИМТ [30].

Множество исследований подтверждают прямую взаимосвязь между пищевым рационом и изменением рН мочи. Высокобелковые диеты способствуют увеличению экскреции мочевой кислоты и кальция, гипоцитратурии и ацидификации мочи [31,32,33]. Для оценки влияния каждого компонента пищевого рациона на рН мочи применяется индекс потенциальной кислотной нагрузки на почки (potential renal acid load, PRAL). Приверженности пациента к подсчету и активному использованию данного индекса способствует применению онлайн-калькуляторов, мобильных приложений (например, «Daily PRAL Calculator») или таблиц с усредненным PRAL-коэффициентом продуктов. Наибольший положительный индекс PRAL имеют продукты с высоким содержанием белка животного происхождения (мясо, рыба, морепродукты, сыры), при употреблении которых снижается рН мочи и возрастает риск камнеобразования. Тринчеры А. и соавт. (2013) сравнили влияние рациона питания на риск литоформирования в группе из 123 пациентов с кальциевыми нефролитами с аналогичной по численности группой контроля. Авторы продемонстрировали прямую корреляцию между диетой с высоким содержанием потенциальной кислотной нагрузки и увеличением риска формирования мочекишечных и кальций-оксалатных почечных конкрементов [31]. Об аналогичных

результатах сообщили П.М. Ферраро и соавторы (2016), которые проспективно изучили потребление белка, калия и соотношение животного белка к калию (оценка «чистой» кислотной нагрузки) и риск образования камней в почках в исследовании медицинских работников (n= 42919) [30]. Увеличение потребления фруктов и овощей при гипоцитратурии способствует повышению рН мочи, увеличению суточного выведения цитрата, калия и магния, что приводит к снижению насыщенности мочи солями мочевой кислоты и оксалата кальция [33].

На сегодняшний день активно изучается не только корреляция между составом пищевого рациона на процесс нефролитогенеза, но и влияние состава кишечной микробиоты, являющейся крупнейшей микроэкосистемой человеческого организма, на процесс образования камней в почках. В последние годы особый интерес вызывает взаимодействие микрофлоры кишечника, участвующей в модуляции метаболизма и иммунитета, и верхних отделов мочевыводящей системы – ось микробиота кишечника и почки [34]. В микробиоме кишечника штаммы грамотрицательной анаэробной бактерии *Oxalobacter* катабилизируют экзогенный оксалат, тем самым уменьшают его абсорбцию в просвете кишечника и дальнейшую экскрецию с мочой. Sieper R. и соавт. продемонстрировали обратную связь между рецидивирующим нефролитиазом и колонизацией кишечника *Oxalobacter formigenes*: у пациентов с оксалатными конкрементами определялись очень низкие уровни *Oxalobacter formigenes* по сравнению с группой контроля [35]. Нарушение целостности кишечного барьера может привести к тому, что кишечная микрофлора потенциально спровоцирует системное воспаление, окислительный стресс за счет высвобождения метаболитов, таких как липополисахариды и умеренные токсины кишечного происхождения. Ruiqiao Zhang и соавт. (2023) проанализировали информацию о микробиоте кишечника из крупнейшего метаанализа GWAS, проведенного Консорциумом MiBioGen, и сводную статистику по мочекаменной болезни верхних мочевыводящих путей, опубликованную FinnGen R8. Авторы пришли к выводу, что при преобладании в составе кишечной микробиоты бактерий семейства *Clostridiaceae*, родов *Barnesiella*, *Clostridium sensu stricto_1*, *Flavonifractor*, *Hungatella*, *Oscillospira* снижается риск образования камней в верхних отделах мочевыводящей системы. В случае превалирования в кишечной

микробиоте *Eubacterium xylanophilum* наблюдается противоположный эффект [36]. У. Рап и соавт. (2024) подтвердили результаты вышеописанного исследования: увеличение численности бактерий рода *Barnesiella*, рода *Flavonifractor* препятствует нефролитогенезу. Однако влияние бактерий рода *Clostridium sensu stricto_1* в данном исследовании продемонстрирована неоднозначная двунаправленная причинно-следственная связь. Так, при камнях в почках определяется снижение численности бактерий рода *Clostridium sensu stricto_1*, в то время как уменьшение колонизации бактерий рода *Clostridium sensu stricto_1* повышает риск нефролитогенеза [37].

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что изменения кишечного микробиома перспективны для изучения причин возникновения мочекаменной болезни на молекулярном уровне.

Выводы

Представленные в литературном обзоре данные о динамично развивающемся разнообразии эндо- и экзогенных факторов риска уролитиаза могут помочь специалистам при профилактике и лечении данного заболевания. С учетом современных трендов персонализированной медицины необходимо индивидуально рассматривать совокупность причин нефролитогенеза у каждого пациента.

Сведения об авторах статьи:

Россоловский Антон Николаевич – д.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: rossol@list.ru.

Кондратьева Дарья Антоновна – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: das4118@yandex.ru.

Крючков Илья Андреевич – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: kryuchkov-ia@yandex.ru.

Чехонацкая Марина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiology of stone disease across the world / I. Sorokin [et al.] // World J Urol. – 2017. – Vol. 25, № 9. – P. 1301–1320. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 04.03.2024).
3. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. / А.Д. Каприн [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, №2. – С. 10–17. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17.
4. Wagner, C.A. Etiopathogenic factors of urolithiasis. / C.A. Wagner // Arch Esp Urol. – 2021. – Vol. 74, №1. – P. 16-23.
5. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь: МКБ 10: N20: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Профессиональные ассоциации [Электронный ресурс] / Российское общество урологов // Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ. – 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1 (дата обращения: 04.03.2024).
6. Нефросцинтиграфия в оценке функционального состояния почечной паренхимы при оперативном лечении коралловидного нефролитиаза / М.И. Чехонацкая [и др.] // REJR. – 2019. – Т. 9, №3. – С. 134–142. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-134-142.
7. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease / S.A. Howles [et al.] // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 5175. doi: 10.1038/s41467-019-13145-x.
8. Svetlichnaya, D.V. Molecular genetic panel in the assessment of susceptibility to urolithiasis / D.V. Svetlichnaya, M.M. Litvinova // Materials of the Congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don). – 2019. – P. 195.
9. Chou, Y. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis / Y. Chou, S. Juo, Y. Chiu // J Urol. – 2011. – Vol. 185, № 5. – P. 1742–1746. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.094.
10. Ассоциация мочекаменной болезни у пациентов с различными состояниями семейного анамнеза по уролитиазу с полиморфизмами его кандидатных генов в российской популяции / О.И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – Т. 2. – С. 68–70.
11. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors / A. Scuteri [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 486–491. doi: 10.1177/204748731452552.
12. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review / S.H. Golden [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 6. – P. 1853–78. doi: 10.1210/jc.2008-2291.
13. Клинические рекомендации. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. [Электронный ресурс] – М.: 2013. URL: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf (дата обращения: 04.03.2024).
14. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention / K.G. Alberti [et al.] // National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
15. Boutari, C. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on / C. Boutari, C.S. Mantzoros // Metabolism. – 2022. – № 133. – P. 155217. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
16. Здравоохранение в России. 2023: стат. сб. [Электронный ресурс] // Росстат. – 2023. – С. 179. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf> (дата обращения: 05.03.2024).
17. Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States / C.D. Jr. Scales [et al.] // Eur Urol. – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 160–5. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
18. Taylor, E.N. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones / E.N. Taylor, M.J. Stampfer, G.C. Curhan // JAMA. – 2005. – Vol. 293, № 4. – P. 455–462. doi:10.1001/jama.293.4.455.
19. Metabolic syndrome and stone disease / M. Soligo [et al.] // Panminerva Med. – 2022. – Vol. 64, № 3. – P. 344–358. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04517-1.
20. Metabolic Syndrome Increases the Risk of Kidney Stone Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Cohort Study / C.W. Chang [et al.] // J Pers Med. – 2021. – Vol. 6, № 11. – P. 1154. doi: 10.3390/jpm11111154.

21. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: Attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal / P.O. Schwillie [et al.] // *Urol. Res.* – 1997. – Vol. 25, № 1. – P. 49-58. doi: 10.1007/BF00941906.
22. Elucidating shared biomarkers and pathways in kidney stones and diabetes: insights into novel therapeutic targets and the role of resveratrol. / S. Shen [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 491. doi: 10.1186/s12967-023-04356-4.
23. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis / E.M. Worcester [et al.] // *American Journal of Physiology.* – 2007. – Vol. 292, № 1. – P. 66-75. doi: 10.1152/ajprenal.00115.2006.
24. Krivosikova, Z. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin / Z. Krivosikova, V. Spustova, Dzurik R. // *Physiol Res.* – 1998. – № 3. – P. 177-83.
25. Chobanian, M.C. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments / M.C. Chobanian, M.R. Hammerman // *Am J Physiol.* – 1987. – № 12. – P. 1171–7. doi: 10.1152/ajprenal.1987.253.6.F1171.
26. Nagami, G.T. Luminal secretion of ammonia in the mouse proximal tubule perfused in vitro / G.T. Nagami // *J Clin Invest.* – 1988. – Vol. 81, № 1. – P. 159–64. doi: 10.1172/JCI113287.
27. Insulin activates Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence / J. Klisic [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 532–9. doi: 10.1152/ajprenal.00365.2001.
28. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance / N. Abate [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 2. – P. 386–92. doi: 10.1111/j.1523–1755.2004.00386.x.
29. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome / N.M. Maalouf [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 2, № 5. – P. 883–8. doi: 10.2215/CJN.00670207.
30. Net Acid Excretion and Urinary Organic Anions in Idiopathic Uric Acid Nephrolithiasis / I.A. Bobulescu [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 411–420. doi: 10.2215/CJN.10420818.
31. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study / A. Trinchieri [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2013. – Vol. 67, № 10. – P. 1077–80. doi: 10.1038/ejcn.2013.155.
32. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones / Ferraro [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 1834-1844. doi: 10.2215/CJN.01520216.
33. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults / P.H. Lin [et al.] // *J Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 10. – P. 3130–6. doi: 10.1093/jn/133.10.3130.
34. Anand, S. Host-microbiome interactions: Gut-Liver axis and its connection with other organs / S. Anand, S.S. Mande // *NPJ Biofilms Microbiomes.* – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 89. doi: 10.1038/s41522–022–00352–6.
35. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease / R. Siener [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83, № 6. – P. 1144–9. doi: 10.1038/ki.2013.104.
36. Causal relationship in gut microbiota and upper urinary urolithiasis using Mendelian randomization / R. Zhang [et al.] // *Front Microbiol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1170793. doi: 10.3389/fmicb.2023.1170793.
37. Causal effects of gut microbiota on the risk of urinary tract stones: A bidirectional two-sample mendelian randomization study / Y. Pan [et al.] // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 4. – P. e25704. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25704.

REFERENCES

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017 Sep;35(9):1301-1320. (in Engl). doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
2. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki (Rosstat). (The Federal Service for State Statistics (Rosstat)). (In Russ). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (date of application: 04.03.2024). (in Russ)
3. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. [et al.] The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(2):10-17. (In Russ). doi: 10.29188/2222–8543–2022–15–2–10–17.
4. Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 2021 Jan;74(1):16-23. (in Engl, Span).
5. Klinicheskie rekomendatsii. Mochekamennaya bolezni: MKB 10: N20: klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, Professional'nye assotsiatsii (*Clinical recommendations. Urolithiasis: ICD 10: N20: clinical recommendations*) [Elektronnyi resurs]. Rossiiskoe obshchestvo urologov. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii MZ RF. 2020. (In Russ). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1 (date of application: 04.03.2024).
6. Chekhonatskaya M.L., Rossolovsky A.N., Kryuchkov I.A. [et al.] Nephroscintigraphy in assessing the functional state of the renal parenchyma in the surgical treatment of coral nephrolithiasis. *REJR* 2019; 9(3):134-142. (In Russ). doi:10.21569/2222–7415–2019–9–3–134–142.
7. Howles SA, Wiberg A, Goldsworthy M, Bayliss AL, Gluck AK, Ng M, Grout E, Tanikawa C, Kamatani Y, Terao C, Takahashi A, Kubo M, Matsuda K, Thakker RV, Turney BW, Furniss D. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease. *Nat Commun.* 2019 Nov 15;10(1):5175. doi: 10.1038/s41467-019-13145-x. Erratum in: *Nat Commun.* 2022 May 30;13(1):3115. (in Engl). doi: 10.1038/s41467–019–13145-x.
8. Svetlichnaya D.V., Litvinova M.M. Molecular genetic panel in the assessment of susceptibility to urolithiasis. [in Russian] Materials of the Congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019:195. (in Engl).
9. Chou YH, Juo SH, Chiu YC, Liu ME, Chen WC, Chang CC, Chang WP, Chang JG, Chang WC. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 2011 May;185(5):1742-6. (in Engl). doi: 10.1016/j.juro.2010.12.094.
10. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V. [et al.] Assotsiatsiya mochekamennoi bolezni u patsientov s razlichnymi sostoyaniyami semeinogo anamneza po urolitiazu s polimorfizmami ego kandidatnykh genov v rossiiskoi populyatsii (*Link between urolithiasis in patients with various types of familial history and single nucleotide polymorphisms in Russian population*). *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2014; (2): 68–70. (In Russ).
11. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, Mattace Raso FU, Muiesan ML, Rylisckytė L, Rietzschel E, Strait J, Vlachopoulos C, Völzke H, Lakatta EG, Nilsson PM; Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Apr;22(4):486-91. (in Engl). doi: 10.1177/204748731452552.
12. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1853-78. (in Engl). doi: 10.1210/jc.2008-2291.
13. Klinicheskie rekomendatsii. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskimi sindromom (*Clinical recommendations. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome*). Moscow: 2013. (In Russ). URL: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendatsii_Metabolicheskij_sindrom.pdf (date of application: 04.03.2024).
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. (in Engl). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

15. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155217. (in Engl). doi: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
16. Zdravookhranenie v Rossii (*Healthcare in Russia*). 2023: Stat. sb./Rosstat. Moscow, 2023:179. (In Russ) URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravookhran-2023.pdf> (date of application: 05.03.2024).
17. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):160-5. (in Engl). doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
18. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005 Jan 26;293(4):455-62. (in Engl). doi:10.1001/jama.293.4.455.
19. Soligo M, Morlacco A, Zattoni F, Valotto C, DE Giorgi G, Beltrami P. Metabolic syndrome and stone disease. *Panminerva Med*. 2022 Sep;64(3):344-358. (in Engl). doi: 10.23736/S0031-0808.21.04517-1.
20. Chang CW, Ke HL, Lee JI, Lee YC, Jhan JH, Wang HS, Shen JT, Tsao YH, Huang SP, Geng JH. Metabolic Syndrome Increases the Risk of Kidney Stone Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Cohort Study. *J Pers Med*. 2021 Nov 6;11(11):1154. (in Engl). doi: 10.3390/jpm11111154.
21. Schuille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Wipplinger J. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal. *Urol Res*. 1997;25(1):49-58. (in Engl). doi: 10.1007/BF00941906.
22. Shen S, Wei J, Kang W, Wang T. Elucidating shared biomarkers and pathways in kidney stones and diabetes: insights into novel therapeutic targets and the role of resveratrol. *J Transl Med*. 2023 Jul 21;21(1):491. (in Engl). doi: 10.1186/s12967-023-04356-4.
23. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, Parks JH, Wright K, Trumbore L, Nakagawa Y, Coe FL. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan;292(1):F66-75. (in Engl). doi: 10.1152/ajprenal.00115.2006
24. 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;47(3):177-83. (in Engl).
25. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol*. 1987 Dec;253(6 Pt 2):F1171-7. (in Engl). doi: 10.1152/ajprenal.1987.253.6.F1171.
26. Nagami GT. Luminal secretion of ammonia in the mouse proximal tubule perfused in vitro. *J Clin Invest*. 1988 Jan;81(1):159-64. (in Engl). doi: 10.1172/JCI113287.
27. Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, Ambühl PM. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Sep;283(3):F532-9. (in Engl). doi: 10.1152/ajprenal.00365.2001.
28. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):386-92. (in Engl). doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x.
29. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;2(5):883-8. (in Engl). doi: 10.2215/CJN.00670207.
30. Bobulescu IA, Park SK, Xu LHR, Blanco F, Poindexter J, Adams-Huet B, Davidson TL, Sakhaee K, Maalouf NM, Moe OW. Net Acid Excretion and Urinary Organic Anions in Idiopathic Uric Acid Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Mar 7;14(3):411-420. (in Engl). doi: 10.2215/CJN.10420818.
31. Trinchieri A, Maletta A, Lizzano R, Marchesotti F. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Oct;67(10):1077-80. (in Engl). doi: 10.1038/ejcn.2013.155.
32. Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct 7;11(10):1834-184. (in Engl). doi: 10.2215/CJN.01520216.
33. Lin PH, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garner P, Barclay D, Svetkey LP. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr*. 2003 Oct;133(10):3130-6. (in Engl). doi: 10.1093/jn/133.10.3130
34. Anand S, Mande SS. Host-microbiome interactions: Gut-Liver axis and its connection with other organs. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022 Nov 1;8(1):89. (in Engl). doi: 10.1038/s41522-022-00352-6.
35. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1144-9. (in Engl). doi: 10.1038/ki.2013.104.
36. Zhang R, Zhao W, Zhao R, Zhao Y, Zhang Y, Liang X. Causal relationship in gut microbiota and upper urinary urolithiasis using Mendelian randomization. *Front Microbiol*. 2023 May 18;14:1170793. (in Engl). doi: 10.3389/fmicb.2023.1170793.
37. Pan Y, Su J, Liu S, Li Y, Xu G. Causal effects of gut microbiota on the risk of urinary tract stones: A bidirectional two-sample mendelian randomization study. *Heliyon*. 2024 Feb 14;10(4):e25704. (in Engl). doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25704.

УДК 617.736

© Коллектив авторов, 2024

Р.Р. Ибрагимова¹, Е.А. Лопухова²,
Р.В. Кутлюяров², Г.М. Идрисова^{1,3}, Р.Т. Мухамедеева³
**ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ
ДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА**

¹ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Возрастная макулярная дегенерация – социально значимое заболевание, угрожающее центральному зрению человека. Основным методом диагностики данного заболевания является оптическая когерентная томография. В связи с ростом заболеваемости, увеличивается нагрузка на врача-офтальмолога. В данном обзоре представлены современные разработки использования искусственного интеллекта в диагностике возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, оптическая когерентная томография, искусственный интеллект, нейросеть, алгоритмы глубокого обучения, биомаркеры.