Обзоры литературы

Обзор литературы
УДК 616.612-085 (075.8)
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-20

ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ ВСЛЕДСТВИЕ ГИПЕРОКСАЛУРИИ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Наталья Владимировна Воронина[1]✉, Зоя Михайловна Ван[2]

[1,2]Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
[1]✉mdvoronina@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-3284-8108
[2]van-zoya@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-3604-8308

Аннотация. В статье представлен обзор исследований, посвященных современным представлениям о патофизиологических механизмах развития хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН) вследствие отложения кристаллов оксалата кальция в структурах почек. Рассмотрены перспективные подходы к лечению, предупреждению хронической болезни почек и нефролитиаза.

Ключевые слова: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, гипероксалурия, кристаллы оксалата кальция, хроническая болезнь почек, мочекаменная болезнь, нефропротекция, обзор

Для цитирования: Воронина Н.В. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит вследствие гипероксалурии: этиопатогенез, клиника, перспективы нефропротекции / Н.В. Воронина, З.М. Ван // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 4. – С. 122-130. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-20.

CHRONIC TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS DUE TO HYPEROXALURIA: ETIOPATHOGENESIS, CLINIC, PERSPECTIVES OF NEPHROPROTECTION

Natalia V. Voronina[1]✉, Zoya M. Van[2]

[1,2]Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
[1]✉mdvoronina@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-3284-8108
[2]van-zoya@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-3604-8308

Abstract. The article presents a review of studies devoted to the current understanding of the pathophysiological mechanisms of chronic tubulointerstitial nephritis due to the deposition of calcium oxalate crystals in renal structures. Promising approaches to treatment, prevention of chronic kidney disease and nephrolithiasis are considered.

Keywords: chronic tubulointerstitial nephritis, hyperoxaluria, calcium oxalate crystals, chronic kidney disease, urolithiasis, nephroprotection, overview

For citation: Voronina N.V. Chronic tubulointerstitial nephritis due to hyperoxaluria: etiopathogenesis, clinic, perspectives of nephroprotection / N.V. Voronina, Z.M. Van // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 4. – P. 122-130. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-20.

В последние годы значительный прогресс был достигнут в понимании патофизиологических механизмов, приводящих к гипероксалурии и тубулоинтерстициальному нефриту с гипероксалурией и кристаллурией (называемой «оксалатной нефропатией), диагностика которых часто запаздывает, а прогноз является неблагоприятным. Гипероксалурия возникает либо в результате наследственных нарушений

обмена глиоксилатов, приводящих к перепроизводству оксалатов в печени (первичная гипероксалурия), либо в результате повышенного всасывания оксалатов в кишечнике (вторичная гипероксалурия).

Печеночный синтез оксалатов, транспорт оксалатов в кишечнике и в почках. Печеночный синтез оксалата из глиоксилата составляет 60–80 % оксалата плазмы [1, 2]. Оксалат, который является ионизированной формой щавелевой кислоты, образуется как в результате синтеза в печени печени в ходе нормального метаболизма, так и в результате всасывания в кишечнике из пищи богатой оксалатами и витамином С. Среднесуточное потребление оксалатов составляет примерно 80–130 мг [2, 3]. Обычно всасывается только от 5 % до 15 % оксалатов с пищей, поскольку оксалат разлагается кишечными бактериями – Oxalobacter formigenes [4], а оксалат, связанный с кальцием в кишечнике, выводится с калом. Оксалат всасывается в кишечнике посредством парацеллюлярного пассивного транспорта [5]. Имеются убедительные доказательства его активности в всасывании и секреции через трансклеточные оксалат-анионообменники семейства связанных с растворенным веществом переносчиков 26 (SCL26) [6]. Относительный вклад абсорбции оксалатов с участием парацеллюлярных и трансклеточных путей и секреции определяет общее движение оксалатов через кишечник. Трансклеточные оксалат-анионообменники SLC26A1 и SCL26A6 экспрессируются в базолатеральной и апикальной мембране энтероцитов, соответственно, обеспечивая секрецию оксалатов в просвет кишечника. SLC26A3 представляет собой апикальный транспортер оксалатов, опосредующий захват оксалатов [7-9].

Плазменный оксалат в организме человека быстро выводится почками через клубочковую фильтрацию и канальцевую секрецию. Оба механизма имеют решающее значение для регуляции уровня оксалатов в плазме. SCL26A6 расположен на апикальной мембране проксимальных канальцев и активно транспортирует оксалат в мочевой фильтрат. SLC26A1 локализуется в базолатеральном отделе мембраны канальцевых клеток и, как полагают, снижает секрецию оксалатов с мочой [9].

Предполагают наличие адаптационной способности кишечника либо активно поглощать, или выделять оксалат в ответ на местные и системные воздействия, интегрированные через эндокринную и вегетативную нервную систему [8]. Холинергическая регуляция подавляет поглощение оксалатов за счет снижения экспрессии SCL26A6 в клеточных линиях человека [8, 9]. Пуринергическая система обеспечивает межклеточную передачу сигнала по регуляции транспорта оксалатов через эпителий пищеварительного тракта, опосредованный пуриновыми нуклеотидами и нуклеозидами. Аденозинергическая сигнализация ингибирует транспорт оксалата клетками Caco2-BBE кишечника человека через аденозиновый рецептор A2B [9].

В эксперименте у моделей мышей с хронической болезнью почек (ХБП) Slc26a6-опосредованная увеличенная секреция оксалатов в кишечнике влияла на снижение содержания оксалатов в организме [11].

Пищевая систематическая нагрузка оксалатами может повышать выведение оксалатов с мочой у здоровых взрослых и уровни, превышающие 40-45 мг/день (500 мкмоль/сут.) трактуют как пищевую гипероксалурию [12]. Оксалурию предлагают количественно определять с использованием соотношения в пробе мочи оксалатов и креатинина [13]. Перенасыщение мочи оксалатами, приводит к активной кристаллизации оксалата кальция в канальцах почек и моче, при этом уровень оксалурии может быть меньше и будет лишь незначительно превышать референсные значения. Снижение экскреции оксалата с мочой отмечено у лиц с ХБП 4 и 5 стадий с одновременным повышением оксалатов в плазме [13, 14]. Однако точное измерение концентрации оксалатов в плазме является сложной задачей. Для предотвращения превращения аскорбата плазмы в оксалат необходимо быстрое подкисление или замораживание проб, или хранение при -80°C до подкисления. Более того, уровни оксалатов в плазме недостаточно хорошо коррелируют с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и показывают значительные индивидуальные различия у пациентов с первичной гипероксалурией [2]. У некоторых пациентов состояние не диагностируют и первое обращение к врачу связано с почечной коликой на фоне рецидивирующего уролитиаза в качестве единственных клинических проявлений. При углубленном нефрологическом обследовании лиц с оксалатно-кальциевой кристаллурией в моче выявляются маркеры воспалительного процесса, характерного для тубулоинтерстициального нефрита. К ним относят повышенный уровень супероксиддисмутазы в моче и оксида азота в эритроцитах и моче [14], увеличение экскреции продуктов мембранолиза канальцевого эпителия почек – фосфолипидов, фосфолипаз, этаноламина и серина [35, 36].

Первичная гипероксалурия типов 1, 2 и 3 являются редкими рецессивными аутосомными наследственными нарушениями обмена глиоксилатов в гепатоцитах и ферментативной недостаточностью при первичной гипероксалурии, вызванными соответственно патогенными вариантами AGXT, GRHPR или HOGA1 [1, 2, 13]. Варианты Gly170Arg и Phe152Ile в AGXT (замена глицин на аргинин в аминокислоте 170 и замена фенилаланин на изолейцин в аминокислоте 152, соответственно) связаны с гипероксалурией у взрослых, и с менее тяжелым прогнозом. Гликолатоксидаза катализирует превращение гликолата в глиоксилат и глиоксилата в оксалат. Неспособность метаболизировать глиоксилат приводит к чрезмерному производству оксалатов печенью и к последующему развитию системного оксалоза. [1, 2]. Первичная гипероксалурия типов 2 и 3 медленнее приводит к ХБП,

но также может приводить к рецидивирующему уролитиазу [14] или проявляться у взрослых (после 18 лет) под действием триггерных факторов [15].

Трансплантация печени является единственным признанным «радикальным» методом лечения метаболического дефекта при гипероксалурии 1 типа, способствующего чрезмерному образованию эндогенных оксалатов [16]. Трансплантация печени и почек (одновременно или последовательно) является современным стандартом лечения пациентов с первичной гипероксалурией 1 типа и ХБП, проведение которой следует предпринять до развития системного оксалоза и связанных с ним осложнений [16]. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, ожидающих трансплантации, стратегии интенсивного гемодиализа эффективно ограничивают системное накопление оксалатов [16].

Консервативная терапия при первичной гипероксалурии включает обильное потребление жидкости с целью уменьшения перенасыщения мочи оксалатами. Применяется зондовое или гастростомическое кормление детей раннего возраста, длительное назначение пиридоксина, ингибиторов кристаллизации оксалата кальция [1, 5]. Дополнительно рекомендуется введение Oxalobacter formigenes, метаболизирующих щавелевую кислоту в кишечнике [17]. Применение Oxalobacter formigenes у больных с кишечной гипероксалурией увеличивает деградацию оксалатов в кишечнике и снижает уровни оксалата в плазме у диализных пациентов с первичной гипероксалурией [17].

Завершаются исследования по новому препарату Лупасиран, который блокирует синтез оксалатгликолатоксидазы и снижает окисление гликолата до глиоксилата [18]. Оценивается эффективность применения перорального ферментного препарата ALLN-177, снижающего превращение глиоксилата в оксалат [19]. Изучается возможность применения ингибитора NLRP3-специфической инфламмасомы, подавляющего индуцированный кристаллами фиброз почек у мышей [20]. Если эти новые методы лечения подтвердят свою эффективность и безопасность у пациентов, находящихся на диализе, и у реципиентов почечного трансплантата, трансплантация печени, возможно, больше не потребуется в будущем.

Вторичная гипероксалурия. Пациенты с вторичной гипероксалурией имеют длительный анамнез. Клиническая манифестация повреждения почек с отложением кристаллов оксалата кальция в паренхиме почек выявляется при триггерных воздействиях. Вторичную гипероксалурию относят к мульфакторной патологии, при которой комплекс факторов имеет значение в реализации и хронизации процесса [3, 21, 22]. В развитии заболевания имеет значение чрезмерное употребление растительных продуктов, содержащих большое количество щавелевой и аскорбиновой кислоты в сочетании с патологией желудочно-кишечного тракта, а также при систематическом употреблении этиленгликоля [23]. Доказан факт снижения деградации оксалатов в кишечнике из-за изменений в микробиоте кишечника, связанных с частым применением антибиотиков [24].

Одним из факторов способствующим увеличению кишечной абсорбции свободных оксалатов и более высокой проницаемости подвздошной и толстой кишки для оксалатов является нарушение всасывания жиров за счет связывания кальция жирными кислотами в просвете кишечнике. Причинные факторы развития стеатореи различны. К ним относят мальабсорбцию из-за экзокринной недостаточности поджелудочной железы при панкреатитах, болезнь короткой кишки, желудочное шунтирование по Ру, болезнь Крона, целиакию, муковисцидоз, применение ингибитора липазы орлистата с развитием стеатореи) [7, 25-29]. Предполагают наличие дефектов параселлюлярных и трансклеточных путей движения оксалатов через кишечник [7, 13].

Повышенное потребление оксалатов с пищей и изменения в микробиоте кишечника могут дополнительно способствовать развитию гипероксалурии у лиц с ожирением и сахарным диабетом, метаболическим синдром и является фактором риска развития ХТИН и оксалатно-кальциевого нефролитиаза [30, 31]. Уровни глиоксилата и глиоксаля (продукта гликирования белка), потенциальных предшественников оксалатов в плазме выше у пациентов с диабетом, что, возможно, способствует развитию гипероксалурии. В эксперименте у мышей с ожирением наблюдается местное и системное воспаление, которое способствует снижению активной трансклеточной секреции оксалатов в кишечник через анионообменник Slc26a6 и усилению желудочно-кишечной параклеточной абсорбции оксалатов. Холинергическая активность, связанная с ожирением, приводит к ингибированию Slc26a6. [8].

Перенасыщение мочи оксалатом кальция при вторичной гипероксалурии приводит к образованию кристаллов, отложению кристаллов оксалата кальция в проксимальных и дистальных канальцах, паренхиме почек с развитием асептического воспаления, состоянию, называемому «оксалатной нефропатией», развитию мочекаменной болезни [25-28].

Установлены основные гликопротеиды, обладающие полифункциональным действием, которые препятствуют нуклеации, агрегации и росту кристаллов оксалата, ингибируют образование камней: протеин Тамма-Хорсфалла, остеопонтин, бикунин и фрагмент протромбина-1 [33]. Утрата ингибирующих свойств рассматриваемых гликопротеинов может происходить вследствие дефекта синтеза олигосахаридных цепей при генетических дефектах функционирования систем.

На повышение риска развития оксалатно-кальциевого уролитиаза влияет состав микробиоты кишечника. Метагеномные исследования в образцах фекалий здоровых людей выявили сеть бактериальных таксонов, встречающихся одновременно с бактериями

Oxalobacter formigenes, разлагающих оксалат и образующих бутират. У больных с камнеобразованием колонизация этих бактерий меньше, чем у людей без оксалатно-кальциевых камней [17,26]. Однако колонизация O. formigenes не смогла снизить гипероксалурию с мочой в интервенционных исследованиях. Бутират поддерживает барьер слизистой оболочки кишечника и регулирует кишечные транспортеры оксалатов SLC26 [26].

Оксалатная нефропатия — мультифакторная патология, тяжелое состояние, индуцированное гипероксалурией с отложением кристаллов оксалата кальция в канальцах и интерстиции, развитием воспаления и фиброза, манифестацией острого повреждением почек и/ или развитием ХБП при исключении других этиологий заболевания почек (кроме сосудистой и/или нефропатией, ассоциированной с диабетом) [13].

Распространенность оксалатной нефропатии у взрослых неизвестна. В России проведены единичные исследования по частоте оксалатной нефропатии у взрослых. При проведении диспансеризации 4310 человек в возрасте от 40 до 55 лет в Дальневосточных регионах России (Хабаровский и Камчатский края, Еврейская автономная и Магаданская области) выявлена высокая частота длительной интермиттирующей оксалатно-кальциевой кристаллурии (19,42 %) [34]. При нефрологическом обследовании лиц с оксалатно-кальциевой кристаллурией у 23,3 % больных был выявлен мочевой синдром с протеинурией, гематурией, абактериальной лейкоцитурией, нарушение концентрационной функции канальцев и клубочков [17, 26], что позволило установить диагноз ХТИН с ХБП 1-2-3а стадии. Из них у 17,68 % отмечали дизурические явления, мелкие единичные конкременты при сонографическом исследовании почек, преимущественно у пациентов мужского пола, обострение заболевания в летний период времени. Различий в клинико-лабораторных проявлениях болезни у больных, проживающих в разных климато-географических зонах, выявлено не было. В северных приморских территориях Дальнего Востока достоверно чаще (на 11,9 %) выявляли мочекаменную болезнь, чем в южных регионах. У всех пациентов отмечено латентное течение болезни с периодами обострений и низкая приверженность к гипооксалатной диете, профилактическому лечению, недостаточное потребление воды в период летней жары (менее 1 литра) на фоне высокого потребления продуктов содержащих избыток оксалатов и витамина С.

Обзор серии случаев оксалатной нефропатии [13] показал, что у 51 пациента в возрасте 60 лет с оксалатной нефропатией при сроке наблюдения более года у 30 (59 %) были выявлены признаки ХБП, в т. ч. у 3 (6 %) у аллотрансплантата почки. Основной установленной причиной оксалатной нефропатии был синдром мальабсорбции, а также повышенный прием оксалатов или их предшественников у 10 больных (20 %). В другой группе пациентов у 45 больных (88 %) был установлен хронический панкреатит и желудочное шунтирование (48 %). Следует отметить, что из исследований были исключены пациенты с кратковременным воздействием (<30 дней) условий, способствующих гипероксалурии (т. е. приема витамина С и продуктов, богатых оксалатами).

При наблюдении 2 265 больных в возрасте 60-65 лет с гипертонической болезнью и сахарным диабетом были выявлены признаки ХБП со снижением экскреции оксалатов, у которых при проведении последовательных биопсий нативной почки в течение 9 лет, были выявлены 22 случая (1 %) оксалатной нефропатии с субклиническим отложением кристаллов оксалата. Триггером, способствующим образованию кристаллов и повреждению почек на фоне гипероксалурии являются острое обезвоживание на фоне высокого потребления оксалатов с пищей, прием диуретиков, воспаление, применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которые могут способствовать снижению фракции клубочковой фильтрации оксалатов и повреждению почек кристаллами оксалата кальция [13].

Клиническая картина оксалатной нефропатии варьирует в зависимости от спектра: острое повреждение почек (ОПП) или ОПП на фоне ХБП. Характер отложения кристаллов определяют клиническую картину. Быстрое образование кристаллов на фоне гипероксалурии, цитотоксичность эпителия почек и вызванный воспалением некроз клеток приводят к ОПП. Напротив, продолжающееся умеренное перенасыщение, вызывающее подострое образование кристаллических пробок в дистальных канальцах или собирательных трубочках, приводит к ХБП [3, 13, 25].

Мочевой синдром в дебюте ХТИН с гипероксалурией может быть случайной находкой, характеризоваться сочетанием массивной оксалатно-кальциевой кристаллурией и незначительной протеинурией, абактериальной лейкоцитурией и выявляться при диспансеризации населения [14, 29].

В развернутой стадии ХТИН при массивной кристаллурии присоединяется выраженная гематурия с преимущественно не измененными эритроцитами, прогрессирует нарушение функции канальцев, снижается СКФ (нарушается концентрационная функция, уменьшается экскретируемая фракция мочевой кислоты с появлением гиперурикемии, увеличивается экскреция кальция). В периоды обострений с массивной кристаллурией могут появляться рези при мочеиспускании [37].

Следует подчеркнуть, что многие исследователи при всех вариантах мочевого синдрома при вторичной гипероксалурии не выявляли высокую гипероксалурию. Она не превышала в среднем 160-170 мкмоль/сут., поэтому ранее российскими педиатрами было предложено при формулировке диагноза указывать – дисметаболическая нефропатия с оксалатно-

кальциевой кристаллурией [36], которая морфологически характеризовалась ХТИН с отложением кристаллов оксалата кальция в канальцах и интерстиции. В зарубежных источниках предложено употреблять термин «оксалатная нефропатия» по аналогии с подагрической нефропатией.

С клинической точки зрения, важны проспективные многолетние наблюдения нефрологов за пациентами с оксалатной нефропатией, позволяющие оценить динамику заболевания и сопоставить с результатами нефробиопсии в развернутой стадии болезни при активном мочевом синдроме. Так, при десятилетнем клинико-лабораторном наблюдении за 48 взрослыми больными с оксалатной нефропатией в возрасте от 40 до 55 лет, с проведением нефробиопсии у всех больных, были выявлены морфологические признаки ХТИН с отложением кристаллов оксалата кальция в канальцах и интерстиции с воспалительной реакцией (100 %), с развитием фиброза (62,5 %) [37]. Нефробиопсию проводили больным с постоянной массивной оксалатно-кальциевой кристаллурией и гематурией, и сочетанием кристаллурии, протеинурии и гематурии для исключения иных нефропатий. Все пациенты относились к категории часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями, часто употребляли антибиотики, гипооксалатную диету соблюдали эпизодически; у 21 больного гастроэнтерологи выявляли диспептический синдром с клиникой ГЭРБ и синдром разраженного кишечника (СРК). Были исключены больные с хроническим панкреатитом, болезнью Крона, целиакией и с другими тяжелыми заболеваниями. При сопоставлении условно выделенных вариантов мочевого синдрома (гематурический или смешанный) с лабораторными, сонографическими данными с исследованием почечного кровотока и результатами нефробиопсии были выявлены отличия [35, 37, 38], обобщенные в таблице. Клиническая и сонографическая картины в определенной степени соответствовали морфологической.

При обследовании 153 женщин с оксалатной нефропатией на 1-2 стадии ХБП в репродуктивном и раннем постменопаузальном периоде отмечена гипокальциемия при сохранении нормального уровня кальциурии, снижение минеральной плотности кости (МПК) до уровня остеопении и остеопороза. Авторы полагают, что гипокальциемия обусловлена связыванием кальция оксалатами в кишечнике [39]. На 2 стадии ХБП при прогрессировании ХТИН к гипокальциемии присоединяется гиперкальциурия, незначительно повышается уровень паратгормона (ПТГ). У женщин с оксалатной нефропатией в раннем постменопаузальном периоде отмечается увеличение маркеров ремоделирования костной ткани – β-CrossLaps, остеокальцина и общей щелочной фосфатазы. Пусковым механизмом повышения уровня ПТГ выступает гипокальциемия, а не гиперфосфатемия [39]. Оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных молодого возраста на начальных стадиях ХБП и выявление остеопенического синдрома необходимы для проведения индивидуальных корректирующих программ еще до развития ренальной остеодистрофии.

Таблица – Клинико-морфологические и сонографические сопоставления результатов обследования 48 взрослых больных с оксалатной нефропатией на 1-2 стадии ХБП [37, 38]

Показатели	Вариант мочевого синдрома с гипероксалурией (n=48 чел.)	
	гематурический (n=18 нефробиоптатов)	Смешанный (протенурический и гематурический) (n=30 нефробиоптатов)
Давность мочевого синдрома	менее 10 лет	более 10 лет
Стадия ХБП	1-2	2
Экскреция оксалатов кальция (мкмль/сут)	не выше 160	не выше 160
Тип кристаллизации оксалатов кальция в моче	мелко агрегированный (10-15 в поле зрения)	Крупно агрегированный (15-20 в поле зрения)
Количество эритроцитов в 1 мл мочи (пр. Нечипоренко)	более 2 500 тыс.	от 3 000 до 4 200 тыс.
Признаки изоморфизма эритроцитов	менее 25 %	менее 25 %
Протеинурия	не выше 0,5 г/л	не более 1 г/л
Лимфоциты (абактериальная лейкоцитурия)	единицы в поле зрения	единицы в поле зрения
Функциональный почечный резерв (ФПР) на фоне острой нагрузки белком	сохранен (10 и более %)	снижен (менее 10 %)
Допплеровское исследование почечного кровотока на уровне a.interlobularis в условиях острой нагрузки белком	снижение индекса резистивности, увеличение скоростных показателей кровотока (максимальной систолической, конечной диастолической скорости кровотока)	повышение индексов резистивности и пульсационного индекса, снижение конечной диастолической скорости кровотока
Результаты нефробиопсии	очаговая лимфоидная инфильтрация интерстиция и субатрофия канальцевого эпителия, мозговая часть канальцев заполнена кристаллами оксалата кальция, в корковом слое – пристеночные отложения кристаллов, деформированы контуры клубочков	очаговая лимфоидная инфильтрация интерстиция, гиалиново-капельная дистрофия канальцев с десквамацией эпителия и субатрофией; сужение просвета мембран капилляров в клубочках, утолщение артерий калибра a.interlobularis, диффузные фибропластические изменения стромы, очаговый фиброз и фокальный фиброз клубочков.

Исходом прогрессирования оксалатной нефропатии является фиброз почек, развитие ХБП. Отложение кристаллов оксалата кальция индуцирует развитие воспаления и некроз. Полагают, что Nlrp3 стимулирует инфламмасому NLRP3, мультипротеиновый олигомер, который запускает интерлейкин-1β (IL-1β)-индуцированное воспаление и способствует развитию фиброза почек, вызванному отложением оксалата кальция [20, 32].

Экскреция оксалатов с мочой может быть потенциальным фактором риска прогрессирования ХБП, а снижение экскреции оксалатов с мочой может способствовать замедлению прогрессирования ХБП. Гипероксалурия с отложением оксалата кальция в биоптатах почечного трансплантата может приводить к скрытой причине ранней недостаточности почечного трансплантата при двух последовательных трансплантаций [40], поэтому необходимо уменьшать влияние энтерогенной оксалурии.

Лечение оксалатной нефропатии. В настоящее время признается, что установление основной причины развития вторичной гипероксалурии, фенотипически связанной с ее развитием, является первостепенной в индивидуальной профилактике оксалатной нефропатии. Клиницистам необходимо обратить внимание на размеры кристаллов оксалата кальция и склонность их к агрегации при выявлении в осадке мочи интермиттирующей оксалатно-кальциевой кристаллурии. Размеры кристаллов, обнаруживаемых в моче здоровых людей, имеют меньший размер, чем у больных со склонностью к повышенной агрегации в условиях кислой реакции мочи [35]. Использование диеты с низким содержанием оксалатов и жиров может уменьшить перенасыщение мочи оксалатом кальция, замедлить образование кристаллов и повреждение почек [13]. Производители продуктов питания не указывают содержание оксалатов в таблицах пищевых продуктов и часто приводятся противоречивые данные о содержании оксалатов. Введение в пищу добавок кальция (цитрата или карбоната кальция) позволяют снизить биодоступность кишечных оксалатов и их всасывание [3]. Достижение суточного диуреза, превышающего 2-3 литра, при употреблении большого количества жидкости, снижает перенасыщение мочи оксалатами и образование камней [41, 42].

Рассматривается эффективность применения оксалатдекарбоксилазы, разлагающей кишечные оксалаты и уточняется возможность использования в лечении NLRP3-специфичного ингибитора воспаления и фиброза почек при оксалатной нефропатии [13]. Ферментная терапия поджелудочной железы, лечение ожирения и сахарного диабета, болезни Крона, отмена желудочного шунтирования, предупреждает развитие оксалатной нефропатии энтерогенного генеза. При выявлении гипокальциемии на ранних стадиях ХБП необходим контроль уровня витамина D (25(OH)D)) и кальция, минеральной плотности кости для своевременного выявления остеопенического синдрома и остеопороза до развития признаков ренальной остеодистрофии.

Обследование больных имеет основополагающее значение для выявления и лечения основной причины гипероксалурии. Оксалатная нефропатия как вариант ХТИН может быть малосимптомна и нередко диагностируется уже на стадии терминальной почечной недостаточности, даже у реципиентов почечного трансплантата. Диагностика гипероксалурии, устранение причин вторичной гипероксалурии важно для минимизации риска прогрессирования ХТИН и ХБП.

Список источников

1. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria // Nat Rev Nephrol. – 2012. – P. 467-475. https://doi.org/10.1517/13543784.2013.741587.
2. Hillebrand P., Hoppe B. Plasma oxalate levels in primary hyperoxaluria type 1 show significant intra-individual variation and do not correlate with kidney function// Pediatr Nephrol. – 2020. – № 35. – P. 1227-1233. https://doi.org/10.1007/s00467-020-04531-5.
3. Lumlertgul N., Siribamrungwong M., Jaber B.L., Susantitaphong P. Secondary oxalate nephropathy: a systematic review // Kidney Int. Rep. – 2018. – № 3. – P. 1363-1372. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.020.
4. Hoppe B., Pellikka P.A., Dehmel B., Banos A., Lindner E., Herberg U. Effects of Oxalobacter formigenes in subjects with primary hyperoxaluria type 1 and end-stage renal disease: a phase II study // Nephrol. Dial. Transplant. – 2021. – № 36. – P. 1464-1473. https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa135.
5. Bashir M., Meddings J., Alshaikh A., et al. Enhanced gastrointestinal passive paracellular permeability contributes to the obesity-associated hyperoxaluria // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2019. – № 316. – P. 1-14. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00266.2018.
6. Neumeier L.I., Thomson R.B., Reichel M., Eckardt K.U., Aronson P.S., Knaud F. Enteric oxalate secretion mediated by Slc26a6 defends against hyperoxalemia in murine models of chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – № 31. – P. 1987-1995. https://doi.org/10.1681/ASN.2020010105.
7. Amin R., Asplin J., Jung D., et al. Reduced active transcellular intestinal oxalate secretion contributes to the pathogenesis of obesity-associated hyperoxaluria // Kidney Int. – 2018. – № 93. – P. 1098-1107 https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.011.

8. Hassan H.A., Cheng M., Aronson P.S. Cholinergic signaling inhibits oxalate transport by human intestinal T84 cells // Am. J. Physiol Cell Physiol. – 2012. – № 302. – P. 46-58. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00075.2011.
9. Jung D., Alshaikh A., Ratakonda S., et al. Adenosinergic signaling inhibits oxalate transport by human intestinal Caco2-BBE cells through the A_{2B} adenosine receptor // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2018. – № 315. – P. 687-698. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00024.2017.
10. Whittamore J.M., Hatch M. The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man // Urolithiasis. – 2017. – № 45. – P. 89-108. https://doi.org/10.1007/s00240-016-0952-z.
11. Pfau A., Wytopil M., Chauhan K., et al. Assessment of plasma oxalate concentration in patients with CKD // Kidney Int. Rep. – 2020. – № 5. – P. 2013-2020. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.029.
12. Glew R.H., Sun Y., Horowitz B.L., et al. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: a potentially preventable acute or chronic kidney disease // World J. Nephrol. – 2014. – № 3. – P. 122-142. https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.122.
13. Demoulin N., Aydin S., Gillion V., Morelle J., Jadoul M. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review // Am. J. Kidney Dis. – 2022. – May. – № 79 (5). – P. 717-727. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.018. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34508834.
14. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder // Curr. Opi. Nephrol. Hypertens. – 2008. – № 17. – P. 304-309. https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282f8b34d.
15. Устинова Е.Е., Малов В.И., Ларева Н.В. Оксалатная нефропатия с острым повреждением почек // Клиническая медицина. – 2016. – № 94 (6). – С. 467-469. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-467-4695.
Ustinova E.E., Malov V.I., Lareva N.V. A rare case of oxalate nephropathy with acute renal injury // Clin. med. – 2016. – № 94 (6). – P. 467-469. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-467-469.
16. Devresse A., Cochat P., Godefroid N., Kanaan N. Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives // Kidney Int. Rep. – 2020. – № 5. – P. 2136-2145. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.022.
17. Canales B.K., Hatch M. Oxalobacter formigenes colonization normalizes oxalate excretion in a gastric bypass model of hyperoxaluria // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2017. – № 13. – P. 1152-1157. https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.014.
18. Garrelfs S.F., Frishberg Y., Huston S.A., et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1 // Engl. J Med. 2021; 384: – P. 1216-1226. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021712.
19. Lingerman J.E., Pareek G., Easter L., et al. ALLN-177, oral enzyme therapy for hyperoxaluria // Int. Urol. Nephrol. – 2019. – № 51. – P. 601-608. https://doi.org/10.1007/s11255-019-02098-1.
20. Ludwig-Portugall I., Bartok E., Dhana E., et al. A NLRP3-specific inflammasome inhibitor attenuates crystal-induced kidney fibrosis in mice // Kidney Int. – 2016. – № 90. – P. 525-539. https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.03.035.
21. Witting C., Langman C.B., Assimos D., et al. Pathophysiology and treatment of enteric hyperoxaluria // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2021. – № 16. – P. 487-495. https://doi.org/10.2215/CJN.08000520.
22. Попова Е.В., Храмова Е.Б., Лебедева К.А., Журавлева Т.Д. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2017. – № 62 (4). – С. 25-31. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-25-31.
Popova E.V., Khramova E.B., Lebedeva K.A., Zhuravleva T.D. Risk factors and markers of tubulointerstitial nefrit development in children with oxalate-calcium crystalluria // Ros. Vestn. Perinatol i Pediatr. – 2017. – № 62 (4). – P. 25-31 (in Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-25-31.
23. Cartery C., Faguer S., Karras A. et al. Oxalate nephropathy associated with chronic pancreatitis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – № 6. – P. 1895-1902. https://doi.org/10.2215/CJN.00010111.
24. Demoulin N., Issa Z., Crott R., et al. Enteric hyperoxaluria in chronic pancreatitis // Medicine. – 2017. – № 96e – P. 6758. https://doi.org/ 10.1097/ MD.0000000000006758.
25. D'Costa M.R., Kausz A.T., Carroll K.J., et al. Subsequent urinary stone events are predicted by the magnitude of urinary oxalate excretion in enteric hyperoxaluria // Nephrol. Dial. Transplant. Published online December 26, 2020. https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa281.
26. Denburg M.R., Koepsell K., Lee J.J., Gerber J., Bittinger K., Tasian G.E. Perturbations of the gut microbiome and metabolome in children with calcium oxalate kidney stone disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – № 31. – P. 1358-1369. https://doi.org/10.1681/ASN.2019101131.
27. Efe O., Verma A.,Walkar S.S. Urinary oxalate as a potential mediator of kidney disease in diabetes mellitus and obesity // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2019. – № 28. – P. 316-320. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000515.

28. Cossey L.N., Dvanajscak Z., Larsen C.P. A diagnostician field guide to crystalline nephropathies. Semin Diagn Pathol. 2020; 37: 135-142. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.02.002

29. Nasr S.H., D'Agati V.D., Said S.M., et al. Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y gastric bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure // Clin J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – № 3. – P. 1676-1683. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143222.

30. Yang Y., Shrame P.D., Nair V., et al. Kidney oxalate crystal deposition in adult patients: a relatively common finding // Clin. Nephrol. – 2020. – № 93. – P. 243-250. https://doi.org/10.5414/CN109980.

31. Waikar S.S., Srivastava A., Palsson R., et al. Association of urinary oxalate excretion with the risk of chronic kidney disease progression // JAMA Intern. Med. – 2019. – № 179. – P. 542-551 https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7980.

32. Ermer T., Eckardt K.U., Aronson P.S., Knauf F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2016. – № 25. – P. 363-371. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000229.

33. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза, ингибиторы кристаллизации // Nephrol. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29-49.
Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu, Brukhanov V.M., Lampatov V.V. // Modulators of oxalate nephrolithiasis. inhibitors' crystallization // Nephrol. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 29-49.

34. Воронина Н.В., Маркина О.И., Грибовская Н.В., Кондратьева О.Д. и др. Распространенность оксалатной нефропатии у взрослых в отдельных регионах Дальнего Востока России // Дальневосточный медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 19-25.
Voronina N.V., Markina O.I., Gribovskaya N.V, Kondratieva O.D., et al. Prevalence of oxalate nephropathy in adults in certain regions of the Russian Far East // Far Eastern Medical Journal. – 2021. – № 1. – P. 18-25.

35. Воронина Н.В. Нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией у взрослых: итоги многолетних проспективных исследований // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 18-22.
Voronina N.V. Nephropathy with oxalate-calcium crystalluria in adults: results of long-term prospective studies // Far Eastern Medical Journal. – 2018. – № 1. – P. 18-22.

36. Игнатова М.С. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Нефрология: рук. для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М., 2000. – С. 354-356.
Ignatova M.S. Dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria // Nephrology: hands. for doctors / Edited by I.E. Tareeva. – M., 2000. – P. 354-356.

37. Воронина Н.В., Грибовская Н.В., Евсеев А.Н., Езерский Д.В. Особенности мочевого синдрома у больных оксалатной нефропатией в сопоставлении с результатами нефробиопсии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 15-20.
Voronina N.V., Gribovskaya N.V., Evseev A.N., Yezersky D.V. Features of urinary syndrome in patients with oxalate nephropathy in comparison with the results of nephrobiopsy // Far Eastern Medical Journal. – 2013. – № 3. – P. 15-20.

38. Кондратьева О.Д. Ультразвуковое исследование внутрипочечного кровотока у больных оксалатной нефропатией в условиях функциональной нагрузочной пробы // Журнал функциональная и ультразвуковая диагностика. – 2008. – № 3. – С. 111-112.
Kondratieva O.D. Ultrasonic investigation of intrarenal blood flow in patients with oxalate nephropathy in conditions of functional loading test // Journal of Functional and Ultrasound Diagnostics. – 2008. – № 3. – P. 111-112.

39. Воронина Н.В., Шаров А.С., Агиевич Т.Б. Метаболизм костной ткани, фосфорно-кальциевый обмен у женщин, больных оксалатной нефропатией с 1-2 стадией ХБП до и после менопаузы // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 20-23.
Voronina N.V., Sharov A.S., Agievich T.B. Metabolism of bone tissue, phosphorus-calcium metabolism in women with oxalate nephropathy with 1-2 stage of CHBP before and after menopause // Far Eastern Medical Journal. – 2016. – № 3. – P. 20-23.

40. Cuvelier C., Goffin E., Cosyns J.P., Wauthier M., de Strihou C. Enteric hyperoxaluria: a hidden cause of early renal graft failure in two successive transplants: spontaneous late graft recovery // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – № 40. – E3.1-E3.6 https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33934.

41. Kavanagh J.P., Nishio S., Garside J., Blacklock N.J. Crystallization kinetics of calcium-oxalate in fresh, minimally diluted urine: comparison of recurrent stone formers and healthy controls in a continuous mixed suspension mixed product removal crystallizer // J. of Urology. – 1993. – Vol. 149, № 3. – P. 614-617.

42. Vervaet B.A., D'Haese P.C., de Broe M.E., Verhulst A. Crystalluric and tubular epithelial parameters during the onset of intratubular nephrocalcinosis: illustration of the «fixed particle» theory in vivo // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 3659-3668.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.10.2024.
The article was accepted for publication 12.10.2024.