

Оценка роли метаболизма оксалата в этиопатогенезе мочекаменной болезни

БелМАПО, Минск

Оксалатные камни наиболее частый вид уролитолиза. В статье изложены современные взгляды на этиопатогенез нарушения метаболизма оксалата. Представлены результаты собственных клинических наблюдений, даны уровни абсолютных и относительных лабораторных показателей оксалата для интерпретации результатов лабораторных тестов.

Ключевые слова: уролитолиз, этиопатогенез, оксалат.

I. L. Rybina, V. I. Vashchula

Estimation of oxalate metabolism in the etiopatogenesis of urolithiasis

Oxalate calculi are the most frequent type of urolithiasis. This article contains contemporary views on the etiopatogenesis of oxalate metabolism. The article presents results of clinical cases, give the absolute and relative levels of oxalate for the interpretation of laboratory tests.

Key words: urolithiasis, etiopatogenesis, oxalate.

У человека и животных оксалат (щавелевая кислота) так же как и мочевая кислота является конечным метаболическим продуктом без физиологических функций. При обычном питании примерно 80-120 мг оксалата ежедневно поступает в организм с пищей. От 2,5 до 10% этого оксалата абсорбируется в кишечнике. Баланс оксалата достигается благодаря его почечной экскреции до 15-40 мг/день. Оксалат сыворотки крови можно разделить на экзогенный, который поступает в организм в результате абсорбции из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (30%), и эндогенный, который является конечным продуктом метаболизма (70%). Эндогенный оксалат образуется со скоростью примерно около 1 мг/час двумя путями:

1. В результате метаболизма аскорбиновой кислоты (30%).
2. В результате метаболизма глиоксальной кислоты (40%).

Метаболизм оксалата представлен на рисунке 1.



Рис.1. Схема обмена щавелевой кислоты в организме.

Под гипероксалурией понимают повышенную экскрецию щавелевой кислоты с мочой (более 40 мг в сутки). При соединении аниона щавелевой кислоты с катионом кальция образуется плохо растворимая соль – оксалат кальция в виде моногидрата (вевеллит) или дигидрата (ведделлит). При нейтральной рН только 0,67 мг кальциевой соли щавелевой кислоты может быть растворено в 100 мл воды. Растворимость кальция оксалата практически не зависит от изменений рН мочи, поэтому суперсатурация этой солью важнейшее условие камнеобразования. Помимо суперсатурации, в патогенезе уролитиаза огромная роль отводится токсическому действию оксалата на эпителий почечных канальцев. [4, 5]

Щавелевая кислота содержится в различных продуктах питания. Наиболее богаты ею зеленые овощи, цитрусовые, виноград, слива, шпинат, ревень, шоколад, чай, кофе, какао, газированные напитки. При нормальном питании ежедневное поступление оксалата в организм составляет 70-920 мг в сутки, а если диета преимущественно вегетарианская – 80-2000 мг в сутки. Примерно 50% оксалата поступившего с пищей метаболизируется кишечной флорой (*Oxalobacter formigenes*) и 25% выделяется в неизменном виде.

Различают следующие виды гипероксалурии:

Первичная (увеличение продукции) гипероксалурия (ПГ)

Тип 1 (ПГ1)-это аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма гликоксалата вызванное недостаточностью промежуточного метаболического фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы. Клинически ПГ1 характеризуется повышением уровня экскреции оксалата и гликолата и хроническим накоплением кальция оксалата в мочевом тракте (уролитиаз и нефролитиаз) или почечной паренхиме (нефрокальциноз). Вследствие почечной недостаточности кальций оксалат может накапливаться почти во всех тканях организма (системный оксалоз). Это результат повышения продукции оксалата и низкой растворимости кальция оксалата, который отвечает за все патологические характеристики при ПГ1. ПГ1 очень гетерогенное состояние на клиническом и молекулярных уровнях. Обычно пациенты с ПГ1 имеют проявление заболевания в детстве и заканчивают почечной недостаточностью в подростковом возрасте. В меньшем количестве случаев почечная недостаточность развивается в возрасте до 1 года. ПГ1 на клиническом уровне-есть заболевание почек, но на молекулярном уровне – это заболевание печени (Рис 1). Это создает проблемы для точной диагностики, потому что требует выполнения биопсии печени. Однако – это является и преимуществом с возможным лечением путем энзимозамещающей терапии. Трансплантация печени может помочь при данном заболевании. Изолированная трансплантация почек способствует улучшению на короткое время и при нормальных условиях не является методом лечения на длительный период, потому что не убирает причину заболевания и почечный трансплантант быстро накапливает новые депозиты кальция оксалата.

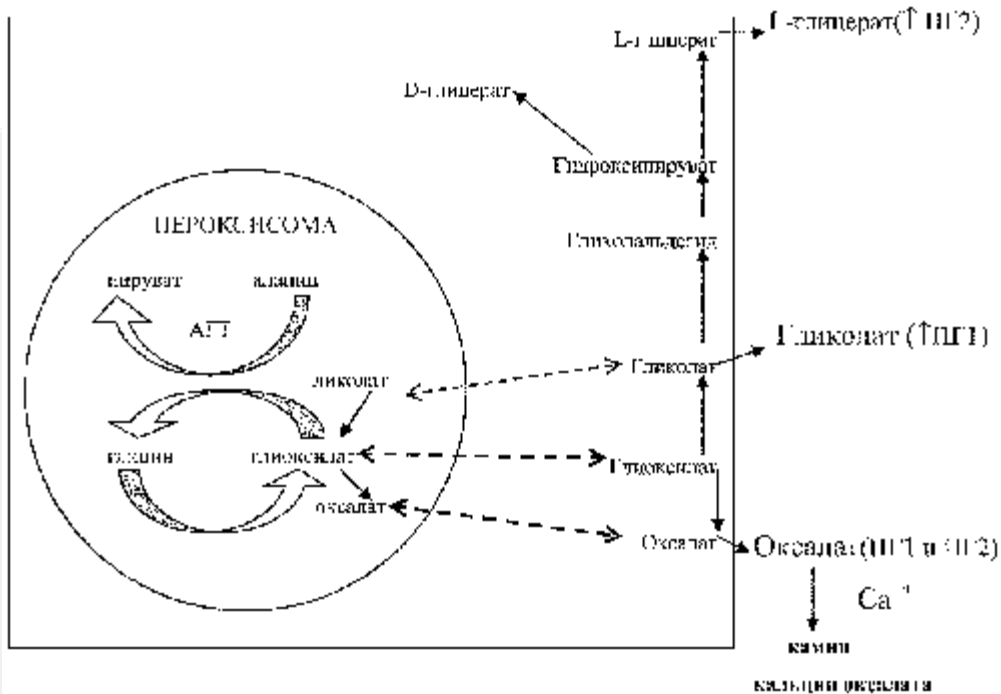


Рис 1. Механизм патогенеза ПГ на уровне пероксисом гепатоцитов.

Тип 2 (ПГ2) первичной гипероксалурии ранее был в одной категории с ПГ1, потому что имеет много общих симптомов, хотя кальций оксалатный уролитиаз более часто встречается, чем нефрокальциноз. ПГ2 имеет слабее выраженные симптомы, чем ПГ1, тем не менее некоторые пациенты достигают конечной стадии почечной недостаточности. Как и ПГ1, ПГ2 есть аутомно-рецессивное заболевание, но только на биохимическом уровне. ПГ2 вызывается недостатком промежуточного фермента глиоксалаатредуктазы. У человека глиоксалаатредуктаза способствует превращению глиоксалаата в гликолат. При недостатке глиоксалаатредуктазы больше глиоксалаата может метаболизироваться в оксалаат.

Вторичная гипероксалурия

Повышение абсорбции оксалаата (кишечная гипероксалурия) наблюдается при:

- Повышение доступности оксалаата для всасывания в кишечнике
- Повышение употребления с пищей оксалаата или его предшественников
- Снижение доступности кальция из-за низкокальциевой диеты
- Состояние повышенного всасывания кальция из-за повышение активности витамина Д3, первичной тонкокишечной гиперабсорбции кальция или почечной утечки фосфата.

- Употребление кальцийсвязывающих агентов (фосфат целлюлозы, жирные кислоты)

- Повышение абсорбции из-за низкой активности кальция
- Повышение абсорбции щавелевой кислоты по неизвестным причинам;
- Интоксикация этиленгликолем и метоксифураном;
- Употребление очень высоких доз аскорбиновой кислоты;
- Снижение в кишечнике популяции бактерий *Oxalobacter formigenes*;

Дефекты почечного транспорта оксалаата

- Почечная потеря оксалаата

- Гипероксалаемический оксалоз при почечной недостаточности

Дефицит пиридоксина

Кишечная гипероксалурия часто наблюдается у пациентов с синдромом мальабсорбции, при котором имеет место нарушение процессов всасывания из тонкой кишки пищевых веществ. Данный синдром развивается при различных заболеваниях ЖКТ. В нормальном кишечнике большинство оксалата связывается с кальцием и выводится в виде нерастворимых соединений. Увеличение в просвете кишечника неабсорбирующихся жирных кислот (стеаторея) приводит к тому, что они связывают кальций и экскретируются в виде кальциевых комплексов. Таким образом, у этих пациентов оказывается недостаточно кальция, чтобы связать оксалат в кишечнике и абсорбция оксалата возрастает. Снижение всасывания кальция вызывает гипокальциемию, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и гиперкальциурии – создаются условия для камнеобразования.

Камни из Са-оксалата один из наиболее частых видов камней. Камни из Са-оксалата образуются вследствие мультифакторных нарушений. При данном виде литиаза зачастую имеют место недостаток физической активности, стрессы, расстройство метаболизма кальция, щавелевой и мочевой кислот. Мочевая кислота вносит вклад в формирование камней из Са-оксалата, потому что высокая концентрация её ведет к снижению растворимости Са-оксалата. Повышение экскреции мочевой кислоты > 4 ммоль/сут (гиперурикозурия) имеют от 20 до 60 % населения среди различных популяций.

Результаты наших исследований

С целью выявления роли нарушений метаболизма оксалата в этиопатогенезе мочекаменной болезни (МКБ) в Республике Беларусь лабораторному обследованию подверглись 235 пациентов (117 мужчин и 118 женщин) с различными формами уролитиаза. Возраст обследуемых варьировал от 18 до 89 лет у мужчин (средний возраст $-50,3 \pm 14,1$ лет) и от 17 до 80 лет у женщин (средний возраст $-50,4 \pm 14,2$ лет). Наличие конкрементов в органах мочевыводящей системы устанавливалось на основании данных рентгенологического и ультразвукового обследования.

Критерии выявления гипероксалурии разработаны нами на основании обследования пациентов контрольной группы, которую составили 122 пациента (58 мужчин (47,5 %) в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст $-46,0 \pm 15,3$ лет) и 64 женщины (52,5 %) в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст $-40,8 \pm 13,0$ лет)). Критериями включения в контрольную группу являлось отсутствие в анамнезе и в настоящее время заболеваний, связанных с камнеобразованием в органах мочевыводящей системы, проявлений мочекаменной болезни у ближайших родственников, а также заболеваний, связанных с нарушениями процессов метаболизма. В исследование не включались пациенты, имеющие воспалительные заболевания органов мочеполовой системы.

Исследования проведены в пробах утренней мочи, полученных в соответствии с требованиями преаналитического этапа на основе разработанного нами стандарта [1].

Для определения оксалата использовали модифицированную нами методику определения оксалата в моче Т. М. Твороговой, (1980) [2]. Учитывая, что концентрация креатинина в сыворотке крови является постоянной величиной, не зависящей от питания и суточных колебаний, и креатинин практически не реабсорбируется в почечных канальцах и не секретруется ими, а выделяется с мочой, нами рассчитана концентрация оксалат/креатинин.

На основании результатов исследования контрольной группы разработаны референтные интервалы определения оксалата и показателей оксалат/креатинин в утренней моче (табл. 1).

Таблица 1

Показатели	Референтные интервалы	
	Мужчины	Женщины
Оксалат, ммоль/л	0,06-0,60	0,09 – 0,67
Оксалат/креатинин	0,012-0,047	0,008 – 0,044

Повышение уровня оксалата в моче (гипероксалурия) у пациентов с мочекаменной болезнью констатировалась при превышении значения верхней границы референтного интервала концентрации оксалата или показателя оксалат/креатинин.

Гипероксалурия выявлена у 51 пациента (21,7 % всех обследованных): 19 мужчин (37,3%) и 32 женщины (62,7%).

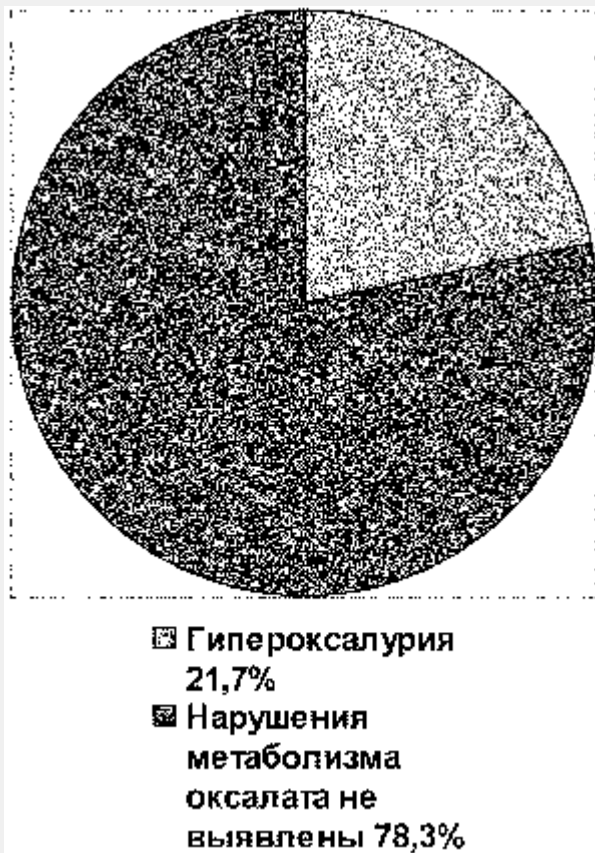


Рис. 1. Структура нарушений метаболизма оксалата в утренней моче пациентов с уролитиазом.

Структура других метаболических нарушений, выявленная в ассоциации с гипероксалурией, представлена на рис. 2. У 32 пациентов с МКБ выявлена только гипероксалурия (62,7%), у 5 (9,8%) в сочетании гиперурикурией, у 5 (9,8%) с гиперкальциурией, у 4 (7,8%) с гиперфосфатурией, у 2 (3,9%) с гипомагниурией, у 3 (5,9%) – одновременно с гиперкальциурией и гиперурикурией.

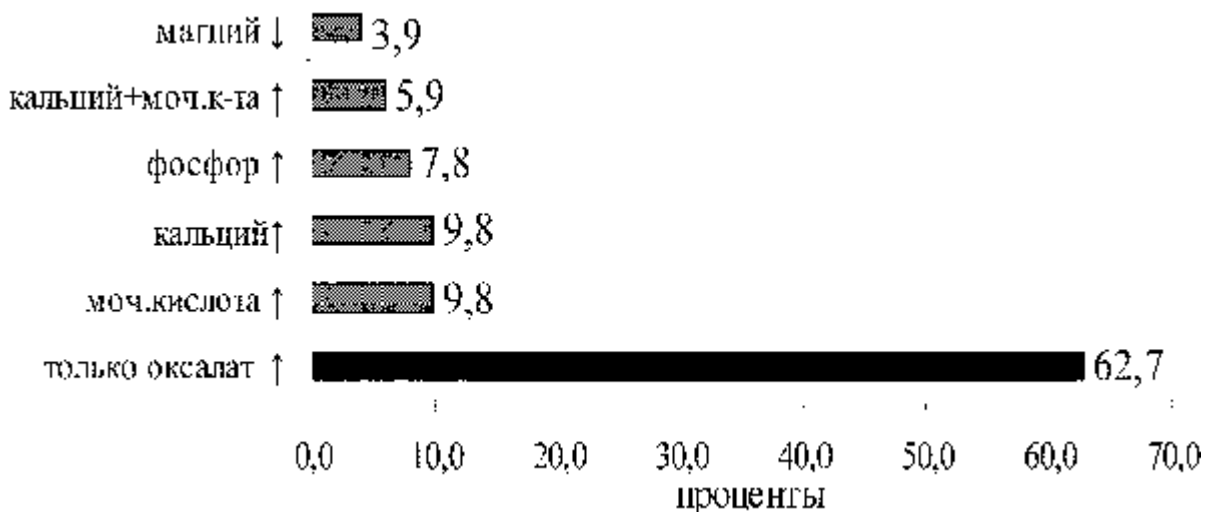


Рис. 2. Метаболические нарушения ассоциированные с гипероксалурией.

Сравнение среднегрупповых значений концентрации оксалата и показателей оксалат/креатинин в утренней пробе мочи у пациентов с мочекаменной болезнью с результатами исследований контрольной группы представлено в таблице 2.

Таблица 2

Среднегрупповые значения исследования метаболизма оксалата у пациентов с МКБ и контрольной группе

Показатели	МКБ	Контрольная группа	p
мужчины			
Оксалат, ммоль/л	0,39±0,02	0,28±0,03	0,0018
Оксалат/креатинин	0,034±0,004	0,028±0,0016	0,3293
женщины			
Оксалат, ммоль/л	0,36±0,02	0,32±0,032	0,3170
Оксалат/креатинин	0,047±0,011	0,026±0,0015	0,2423

Проведенные исследования продемонстрировали превышение среднегрупповых концентраций оксалата в моче пациентов мужского ($p < 0,005$) и женского пола ($p < 0,5$) с уролитиазом по сравнению с контрольной группой. (рис. 3).

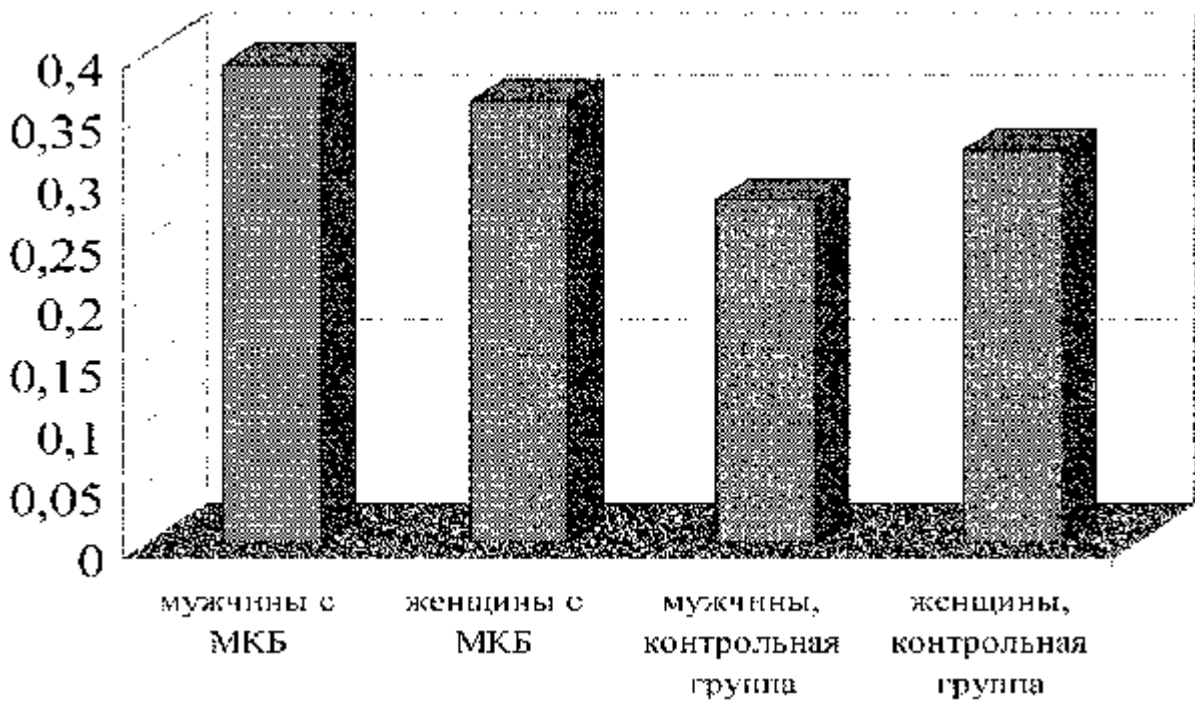


Рис. 3. Среднегрупповые значения концентрации оксалата в утренней моче у пациентов с уролитиазом и контрольной группы

Показатели оксалат/креатинин у пациентов с мочекаменной болезнью обоего пола также превышают аналогичные значения в контрольной группе ($p < 0,5$) (рис. 4).

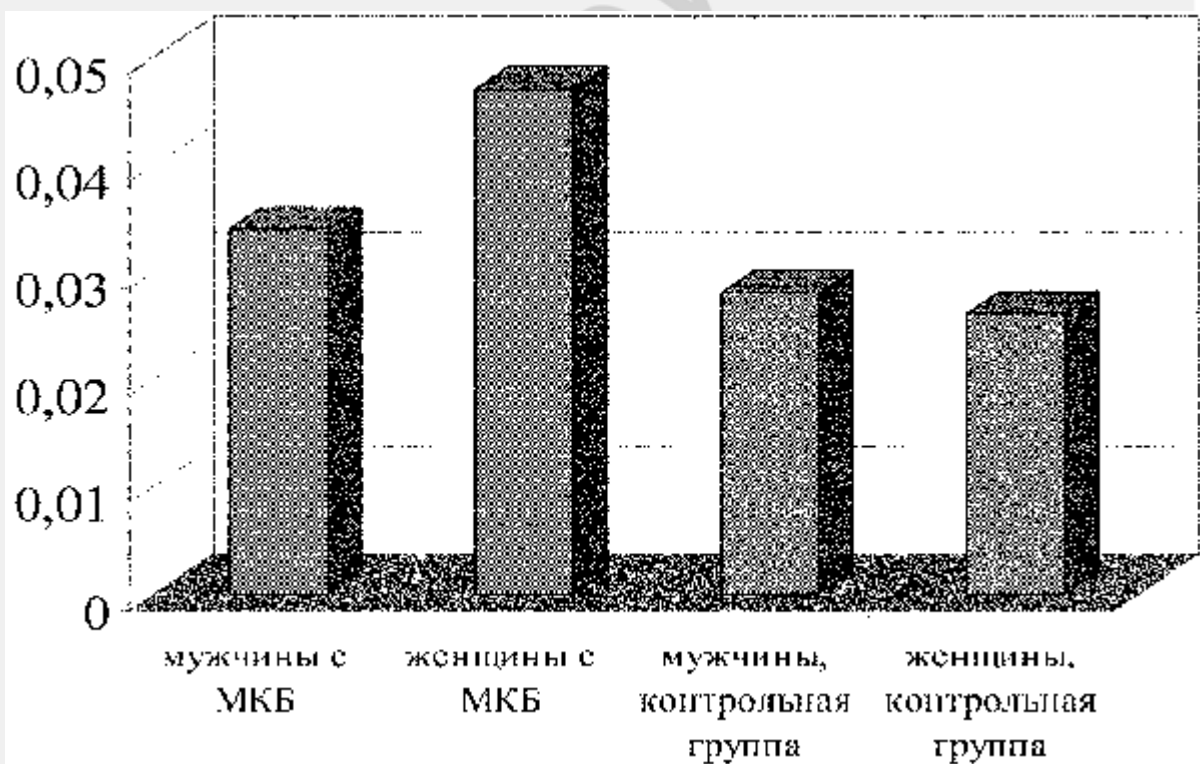


Рис. 4. Среднегрупповые значения показателей оксалат/креатинин в утренней моче у пациентов с уролитиазом и контрольной группы.

Известно, что при высокой степени биологической вариации исследуемого анализата возникают трудности интерпретации полученных результатов внутри границ «нормы», что особенно важно при мониторинге состояния больных и оценке эффективности лечебных мероприятий [3]. Поэтому нами разработана оценочная

шкала показателей содержания оксалата в моче внутри границ референтного интервала (табл. 3).

Таблица 3

Оценочная шкала концентрации оксалата и показателей оксалат/креатинин в утренней пробе мочи

Показатели	Низкий	Ниже среднего	Средний	Выше среднего	Высокий
Мужчины					
Оксалаты, ммоль/л	<0,11	0,12-0,19	0,2-0,36	0,37-0,44	>0,45
Оксалат/креатинин	<0,014	0,015-0,022	0,023-0,033	0,034-0,039	>0,04
Женщины					
Оксалаты, ммоль/л	<0,12	0,13-0,21	0,22-0,4	0,41-0,49	>0,50
Оксалат/креатинин	<0,015	0,016-0,020	0,021-0,031	0,032-0,036	>0,037

Определены диапазоны высоких, выше среднего, средних, ниже среднего и низких значений концентрации оксалата и показателей оксалат/креатинин с использованием метода сигмального шкалирования. Согласно данной шкале проведена оценка полученных значений содержания оксалата в моче у пациентов с уролитиазом и контрольной группы.

Выявлено, что для абсолютной концентрации оксалата характерно более частое выявление высоких и выше среднего их уровней у пациентов с уролитиазом по сравнению с контрольной группой (19,1 % и 10,5 % пациентов с МКБ и 13,7 % и 3,8 % в контрольной группе соответственно (рис. 5).

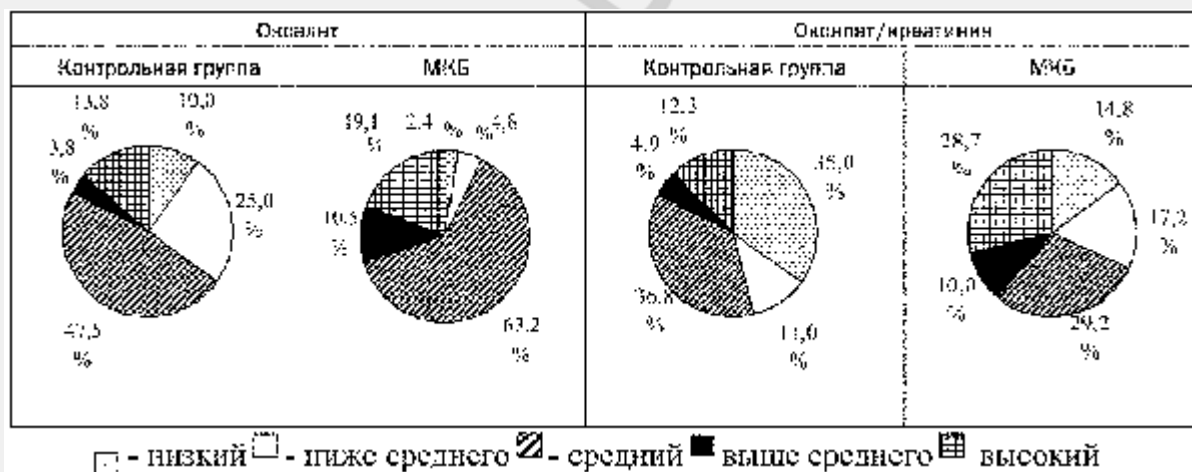


Рис 5. Уровни концентрации камнеобразующих субстанций в моче пациентов с уролитиазом и контрольной группы.

В то же время в контрольной группе чаще отмечаются низкие и ниже среднего уровни концентрации оксалата (10,0 % и 25,0 % соответственно) чем у пациентов с мочекаменной болезнью (2,4 % и 4,8 % соответственно).

Аналогичным образом распределяются результаты относительных показателей оксалат/креатинин. Низкие и ниже среднего значения этого показателя чаще отмечаются в контрольной группе (33,8 % и 11,2 % соответственно), чем у пациентов с МКБ (14,8 % и 17,2 % соответственно). Высокие и выше среднего значения оксалат/креатинин более характерны для пациентов с МКБ (28,8 % и 10,0 % соответственно) нежели в контрольной группе (5,0 % и 12,5 % соответственно).

Таким образом, по результатам наших исследований выявлено, что у женщин гипероксалурия встречается чаще, чем у мужчин. Выявлена высокая информативность исследования концентрации оксалата и показателя оксалат/креатинин. Примерно в трети случаев гипероксалурия встречается в виде ассоциаций с другими метаболическими нарушениями.

Использование предлагаемой оценочной шкалы показателей содержания оксалата в моче позволяет индивидуализировать полученные результаты для каждого конкретного пациента и, наряду с отклонением исследуемых показателей от границ нормы, применять при оценке метаболических нарушений у пациентов с МКБ. У пациентов, имеющих высокие и выше среднего значения концентрации оксалата и показателей оксалат/креатинин существует относительный риск камнеобразования. При проведении лечебно-профилактических мероприятий для конкретного пациента снижение уровня концентрации камнеобразующих субстанций с высоких и выше среднего до низких и ниже среднего значений можно рассматривать как критерий эффективности проводимых мероприятий.

Литература.

1. Рыбина И. Л. Влияние различных факторов на оценку метаболических нарушений у пациентов с мочекаменной болезнью. // *Здравоохранение.*-2005.-№ 6.- С.19-21.
2. Творогова Т. М. Дисметаболические нефропатии у детей (лекция). – Москва: ЦОЛИУВ.-1985.-24с.
3. В. В. Меньшиков, Т. И. Лукичева, Л. М. Пименова // Биологическая вариация как объективная мера аналитической точности и клинической информативности лабораторных исследований. – *Клиническая лабораторная диагностика.*-2004.-№ 6.- С.21-32.
4. Apoptosis induced by oxalate in human renal tubular epithelial HK-2 cells. / Byong-Chang Jeong et al./*Urol Res* (2005)33: 87-92
5. F. L. Coe. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.-P.303-317