

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Н.В. Стуров, С.В. Попов*, З.А. Иванов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF OXALATE NEPHROLITHIASIS

N.V. Sturov, S.V. Popov*, Z.A. Ivanov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

*E-mail: popov-serv@rudn.ru

Аннотация

Проблема роста заболеваемости мочекаменной болезнью в настоящее время широко обсуждается в медицинском сообществе, а механизмы литогенеза остаются до конца не изученными. В статье изложены современные представления о патофизиологических процессах камнеобразования, роли половых гормонов, кишечной микробиоты, витаминов, транспортных белков, иммунных факторов в формировании оксалатных камней в почках. Представлены результаты исследований, расширяющие границы представлений о патофизиологии литогенеза и являющиеся предпосылками для дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: нефролитиаз, кишечная микробиота, оксалаты, патогенез.

Abstract

The issue of increasing incidence of urolithiasis is currently widely discussed in the medical community; however, mechanisms of lithogenesis are still not clearly understood. The article presents modern ideas on pathophysiological processes of stone formation. It also discusses the role of sex hormones, gut microbiota, vitamins, transport proteins and immune factors in the formation of oxalate kidney stones. The authors also demonstrate research findings which expand the boundaries of understanding on lithogenesis pathophysiology and which can serve as prerequisites for further researches on this problem.

Keywords: nephrolithiasis, gut microbiota, oxalates, pathogenesis.

Ссылка для цитирования: Стуров Н.В., Попов С.В., Иванов З.А. Современные патогенетические аспекты оксалатного нефролитиаза. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2025; 3: 81–84.

Введение

Нефролитиаз является одним из древнейших заболеваний, известных медицинской науке, однако механизмы образования камней до сих пор в значительной степени неясны. За последние годы было проведено значительное количество клинических исследований, разработаны и изучены различные теории и методы как хирургического лечения мочекаменной болезни (МКБ), так и ее метафилактики (вторичной профилактики). Однако, несмотря на это, прослеживается тенденция к росту численности пациентов с МКБ, а также склонность этого заболевания к рецидивам.

МКБ занимает одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации (РФ) по данным Росстата на 2023 г. [1]. Согласно статистическим данным анализа распространенности МКБ в РФ с 2005 по 2020 г., выявлена четкая тенденция к увеличению количества случаев заболевания уролитиазом. В 2005 г. было зарегистрировано 656 911 случаев, в то время как в 2019 г. выявлен 889 891 случай МКБ. Прирост заболеваемости уролитиазом с 2005 по 2019 г. составил 35.45%, и это повышение было достаточно равномерным (рис. 1) [2].

Мировая тенденция к росту заболеваемости нефролитиазом также свидетельствует о важности изучения и метафилактики данного заболевания. Несмотря на заметные региональные различия в распространенности, согласно статистическому метаанализу S. Тап и соавт., рост заболеваемости отмечается также в Китайской Народной Республике

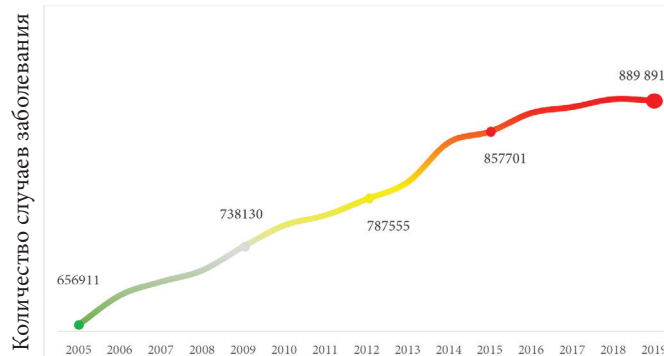


Рис. 1. Заболеваемость МКБ в РФ [2]

и составляет 8.1% [3]. В США за последние четыре десятилетия распространенность нефролитиаза увеличилась более чем в два раза, затрагивая около 11% мужчин и 7% женщин [4].

Не только высокая тенденция к росту заболеваемости нефролитиазом, но и недостаточность изученности патогенетических механизмов камнеобразования и разработка клинических методик воздействия на эти процессы свидетельствует об актуальности данной проблемы. В настоящее время выделяют четыре основных механизма камнеобразования. Согласно первой теории, рост камней происходит над гидроксипатитными бляшками Рэндалла. В результате перенасыщения мочи и повреждения структуры канальцев

реализуются активация продукции активных форм кислорода и окислительный стресс, что в последующем приводит к воспалительному иммунному ответу, способствуя формированию бляшек Рэндалла и камнеобразованию [5]. Также существует гипотеза о том, что соли, состоящие преимущественно из фосфата кальция, откладываются в протоках Беллини, локально повреждая ткань почки и провоцируя процесс камнеобразования [6]. Третья теория патогенеза МКБ свидетельствует об отложении кристаллов в собирающих канальцах мозгового вещества почки. Отложения солей могут значительно расширять канальцы и вызывать локальный фиброз интерстиция [7]. Перенасыщение камнеобразующими ионами в «свободном растворе» мочи в чашечно-лоханочной системе также рассматривается как патогенетическая модель камнеобразования. При возрастании концентрации солей в моче образуется осадок, что служит субстратом для агрегации кристаллов оксалата и способствует появлению камней [8].

Несмотря на то что существуют различные теории литогенеза, патогенетические механизмы образования и роста камней в почках до конца не изучены. В настоящей обзорной статье представлена актуальная информация о роли половых гормонов, кишечной микробиоты (КМ), витаминов, транспортных белков, иммунных факторов в процессе образования камней.

Роль половых гормонов в образовании камней в почках

Установлено, что в настоящее время прослеживается тенденция к увеличению распространенности и рецидивирования МКБ, при этом ретроспективный статистический анализ показал, что частота заболеваемости мужчин выше, чем женщин, в соотношении 2–3 : 1 [9]. Тем не менее данные исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что распространенность МКБ в общей популяции более выражена у женщин [10]. В недавнем систематическом обзоре М. Tarhini и соавт. выявили корреляцию между уровнем эстрогена в крови и развитием МКБ. Соли оксалатов появляются в моче посредством двух источников: около 90% – вследствие эндогенной продукции в печени, остальные – при приеме пищи. Детоксикация глиоксилата, субстрата для литогенеза, происходит под воздействием важного фермента печени AGT1. Когда экспрессия AGT1 снижается, по механизму обратной отрицательной связи происходит повышение концентрации литогенных веществ в моче и отложение солей кальция. В свою очередь бета-рецепторы эстрогена повышают экспрессию AGT1 и таким образом препятствуют процессу камнеобразования [11, 12]. Не только эстрогены, но и андрогены могут оказывать влияние на камнеобразование. А. Basiri и соавт. в клиническом исследовании, посвященном изучению корреляции рецепторов андрогенов с процессом литогенеза, участниками которого были 106 мужчин с рецидивами МКБ по крайней мере дважды в течение пяти лет, демонстрировали такую связь [13]. Между тем S. Nakeeran и соавт. путем ретроспективного анализа базы данных Continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) за 2013–2016 гг. (n = 10 193) не выявили существенной взаимосвязи между половыми гормонами (тестостероном и эстрадиолом) и появлением камней в почках как у женщин, так и у мужчин [14]. В связи с тем, что роль половых гормонов в процессах камнеобразования до конца не ясна, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.



Рис. 2. Роль бактерий, разрушающих оксалаты, в литогенезе

Кишечный микробиом при нефролитиазе

Многими клиническими исследованиями была подтверждена роль КМ в патогенезе различных заболеваний, в том числе и МКБ. Важное значение в развитии нефролитиаза играет открытая в 1980 г. грамотрицательная облигатная анаэробная бактерия – *Oxalobacter formigenes* [15]. Она расщепляет оксалат в кишечнике и является потенциальным пробиотиком для предотвращения образования камней в почках. Недавнее клиническое исследование влияния КМ на уровень оксалатов, выделяемых с мочой, проведенное *in vivo*, продемонстрировало связь между микробиомом, уровнем оксалата кальция в моче и формированием камней в почках, а также доказало положительный эффект от трансплантации фекальной микробиоты [16]. Другое клиническое исследование Р. Joubert и соавт. методом секвенирования образцов кала с высоким разрешением также показало различия микробиоты у здоровых кошек и кошек с МКБ [17]. В 2014–2017 гг. было проведено еще одно исследование 917 человек, посвященное изучению связи КМ с нефролитиазом. Результаты данного исследования продемонстрировали изменения состава и функции КМ у пациентов с МКБ по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом различия выявлены не только в количестве *Oxalobacter formigenes*, но и других бактерий: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Dorea*, *Incertae sedis* и *Faecalibacterium* [18]. Таким образом, можно сделать предположение о том, что определенные бактерии (*Oxalobacter formigenes*, *Bifidobacterium* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Bacillus* spp. и др.), разрушающие оксалаты в желудочно-кишечном тракте, используя его в качестве источника энергии, а также размножающиеся в присутствии аниона оксалата, ингибируют процесс кристаллизации солей и образование оксалатных камней в почках (рис. 2).

Это предположение подтверждает проведенное в июле 2023 г. М. Liu и соавт. клиническое исследование о причинно-следственной связи камнеобразования в почках и КМ. Было доказано, что связь между КМ и камнями в почках зависит не только от присутствия *Oxalobacter formigenes*. Например, бактерии родов *Haemophilus*, *Ruminococcaceae*, *Subdoligranulum* являлись факторами риска развития уролитиаза, а представители отряда Actinomycetales, семейств Actinomycetaceae, Clostridiaceae, рода *Hungatella*, напротив, предупреждали камнеобразование [19].

Витамины как факторы образования кальциевых камней в почках

В настоящее время отсутствует единый консенсус о роли КМ в процессе образования камней в почках. Тем не менее некоторые бактерии способны синтезировать витамины, при этом пробелы в понимании связи влияния витаминов на литогенез становятся все более очевидными [20]. Согласно статистическому анализу, проведенному A. Harb и соавт., участниками которого были 81 087 пациентов, 9.36% из которых имели МКБ в анамнезе, было выявлено, что недостаточное потребление витамина А (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1.28–3) и пиридоксина (95% ДИ 1.11–3.55) связано с более частым рецидивированием уролитиаза [21]. В исследовании, проведенном на грызунах, была обнаружена связь между дефицитом витамина А и образованием камней, причем при добавлении в рацион большого количества ретинола, повысился уровень цитрата в моче, увеличился ее pH и снизилась концентрация оксалата кальция в ткани почек [20]. В другом контролируемом исследовании (n = 100) J. Kato и соавт. продемонстрировали, что у взрослых пациентов с МКБ уровень циркулирующего в крови витамина А ниже, чем у здоровых людей [22]. В недавнем масштабном поперечном исследовании H. Zeng и соавт. оценивали влияние приема поливитаминов на распространенность МКБ. Согласно полученным результатам, высокое потребление витамина B₆ (отношение шансов (ОШ) 0.76, 95% ДИ 0.62–0.93)) и витамина D (ОШ 0.77, 95% ДИ 0.64–0.94)) значительно снижало риск развития нефролитиаза, а также оказывало нефропротективное действие, при этом применение витамина С продемонстрировало противоречивые результаты [23]. Напротив, F. Wu и соавт. выяснили, что добавление глюконата цинка пациентам с камнями почек, состоящих преимущественно из кальция, может значительно увеличить численность бактерий, метаболизирующих оксалат. Эти исследователи также определили, что цинк может применяться для улучшения активности оксалат-декарбоксилазы – фермента, разрушающего соединения оксалата [24]. Другое клиническое исследование 29 280 пациентов показало, что высокое содержание антиоксидантов в пищевом рационе может снизить риск камнеобразования в почках, особенно при адекватном употреблении витамина С больными сахарным диабетом [25]. Таким образом, определено, что рациональное применение поливитаминов может способствовать метафилактике МКБ [26].

Роль переносчика анионов SLC26A6 в патогенезе мочекаменной болезни

Переносчики анионов (Solute Carrier Family 26 (SLC26)) являются семейством белков, транспортирующих анионы в организме человека. Один из видов семейства SLC26A6 экспрессируется в апикальной мембране проксимальных канальцев почек, тонком и толстом кишечнике и выполняет функцию поддержания гомеостаза посредством участия в его экскретировании в кишечнике [27]. Результаты исследования N. Cornièrre и соавт. подтвердили ранее существовавшие предположения о том, что инактивация SLC26A6 может вызвать гипероксалурию и впоследствии стать причиной развития МКБ [28]. Исследование, проведенное J.F. Heneghan и соавт. *in vivo*, показало, что нулевая экспрессия SLC26A6 на 50–75% снижала секрецию оксалата в просвете кишечника, при этом экскреция с мочой увеличивалась в четыре раза [29]. Другие исследования выявили, что у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) наблюдаются гипероксалурия

и случаи нефролитиаза, что может быть связано с отсутствием транспортеров оксалатов [30]. Следовательно, можно предположить, что транспортный белок SLC26A6 может быть использован в качестве одной из терапевтических мишеней при гипероксалурии.

Влияние иммунного ответа на образование камней

Особый интерес представляют исследования роли иммунных факторов в процессах камнеобразования. Согласно библиометрическому анализу, проведенному Y. Wang и соавт., количество мировых публикаций на данную тему в период с 2000 по 2023 г. составило более 370 [31]. K. Taguchi и соавт. в своей работе продемонстрировали наличие связи макрофагов с процессом литогенеза и показали, что интерлейкин (ИЛ) 4 обладает большей способностью фагоцитировать кристаллы моногидрата кальция, чем фактор некроза опухоли, индуцированный липополисахаридом. Кроме того, комбинация ИЛ-4 и ИЛ-13 подавляет адгезию кристаллов кальция к клеткам собирательных канальцев в почках [32]. В другом исследовании была доказана эффективность M2 макрофага как белка, снижающего накопление кристаллов оксалата кальция в почках [33]. Фильтрация в клубочках и адекватный транспорт фильтрата по системе канальцев имеют важное значение для предотвращения образования камней в почках. He J. и соавт. выявили, что макрофаги мозгового слоя почек могут фагоцитировать внутриканальцевые частицы кристаллов, регулируя процессы литогенеза [34]. С учетом имеющихся данных о связи иммунного ответа с нефролитиазом, P.R. Dominguez-Gutierrez и соавт. предложили использовать способность макрофагов разрушать кристаллы кальция для метафилактики камнеобразования [35]. Таким образом, дальнейшее изучение роли иммунного ответа в процессах литогенеза может привести к изменению существующих подходов к лечению и метафилактике нефролитиаза.

Заключение

В представленной работе обобщены современные концепции механизмов камнеобразования в почках в свете актуальных данных о роли половых гормонов, КМ, витаминов, ионных транспортеров и иммунных механизмов. Результаты клинических исследований, описанные в статье, свидетельствуют о мультифакторности процесса камнеобразования. Тем не менее существует ряд несоответствий и противоречий в результатах проведенных исследований, что подчеркивает сохранение научного интереса к данной проблеме и определяет необходимость дальнейшего ее изучения для расширения границ современных представлений о лечении и метафилактике оксалатного нефролитиаза.

Литература

1. Здравоохранение в России 2023: статистический сборник. – Росстат. – 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>.
2. Каприн А.Д. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 г. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 10–17. [Kaprin A.D. et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020 // Experimental and Clinical Urology – 2022. – V. 15. – No 2. – P. 10–17. In Russian]. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17.

3. Tan S. et al. Prevalence of urolithiasis in China: a systematic review and meta-analysis // *BJU Int.* – 2024. – V. 133. – No 1. – P. 34–43. DOI: 10.1111/bju.16179.
4. Song L. et al. Nephrolithiasis. In: Feingold K.R. et al., editors. – Endotext [Internet]. – South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000. – 2020 Mar 9. – PMID: 25905296.
5. Khan S.R. et al. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2021. – V. 17. – No 6. – P. 417–433. DOI: 10.1038/s41581-020-00392-1.
6. Coe F.L. et al. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2016. – V. 12. – No 9. – P. 519–533. DOI: 10.1038/nrneph.2016.101.
7. Coe F.L. et al. Three pathways for human kidney stone formation // *Urol. Res.* – 2010. – V. 38. – No 3. – P. 147–160. DOI: 10.1007/s00240-010-0271-8.
8. Shastri S. et al. Kidney Stone Pathophysiology // *Evaluation and management: core curriculum 2023* // *Am. J. Kidney Dis.* – 2023. – V. 82. – No 5. – P. 617–634. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.03.017.
9. Wang Z. et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review) // *Int. J. Mol. Med.* 2021. – V. 48. – No 2. – P. 149. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4982.
10. Ferraro P.M. et al. Sex Differences and the risk of kidney stones // *Semin Nephrol.* – 2022. – V. 42. – No 2. – P. 230–235. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2022.04.012.
11. Tarhuni M. et al. Estrogen's Tissue-Specific Regulation of the SLC26A6 Anion transporter reveal a phenotype of kidney stone disease in estrogen-deficient females: a systematic review // *Cureus.* – 2023. – V. 15. – No 9. – e45839. DOI: 10.7759/cureus.45839.
12. Fargue S. et al. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics // *Clin Kidney J.* – 2022. – V. 15 (Suppl. 1). – i4–i8. DOI: 10.1093/ckj/sfab217.
13. Basiri A. et al. CAG repeats and one polymorphism in androgen receptor gene are associated with renal calcium stone disease // *Urologia.* – 2022. – V. 89. – No 3. – P. 391–396. DOI: 10.1177/03915603211017885.
14. Nackeeran S. et al. Association between sex hormones and kidney stones: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey // *World J. Urol.* – 2021. – V. 39. – No 4. – P. 1269–1275. DOI: 10.1007/s00345-020-03286-w.
15. Jafari G.A. et al. Development of an innovative method by optimizing qpcr technique for isolating and determining oxalobacter formigenes microbial load in the stool of patients with urolithiasis // *Iran J. Kidney Dis.* – 2021. – V. 15. – No 3. – P. 190–198.
16. An L. et al. Gut microbiota modulation via fecal microbiota transplantation mitigates hyperoxaluria and calcium oxalate crystal depositions induced by high oxalate diet // *Gut Microbes.* – 2025. – V. 17. – No 1. DOI: 10.1080/19490976.2025.2457490.
17. Joubran P. et al. Gut microbiota comparison in rectal swabs versus stool samples in cats with kidney stones // *Microorganisms.* – 2024. – V. 12. – No 12. – P. 2411. DOI: 10.3390/microorganisms12122411.
18. Kim H.N. et al. Gut microbiota and the prevalence and incidence of renal stones // *Sci. Rep.* – 2022. – V. 12. – No 1. – P. 3732. DOI: 10.1038/s41598-022-07796-y.
19. Liu M. et al. Causal relationship between kidney stones and gut microbiota contributes to the gut-kidney axis: a two-sample Mendelian randomization study // *Front. Microbiol.* – 2023. – V. 14. – P. 1204311. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1204311.
20. Chmiel J.A. et al. Vitamins as regulators of calcium-containing kidney stones - new perspectives on the role of the gut microbiome // *Nat. Rev. Urol.* – 2023. – V. 20. – No 10. – P. 615–637. DOI: 10.1038/s41585-023-00768-5.
21. Harb A.A. et al. Micronutrient inadequacy and urinary stone disease: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018 // *Urolithiasis.* 2023. – V. 51. – No 1. – P. 59. DOI: 10.1007/s00240-023-01432-8.
22. Kato J. et al. Lipid peroxidation and antioxidant vitamins in urolithiasis // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2007. – V. 22. – No 1. – P. 128–130. DOI: 10.1007/BF02912895.
23. Zeng H. et al. Multivitamins co-intake can reduce the prevalence of kidney stones: a large-scale cross-sectional study // *Int. Urol. Nephrol.* – 2024. – V. 56. – No 9. – P. 2991–3001. DOI: 10.1007/s11255-024-04021-9.
24. Wu F. et al. Zn²⁺ regulates human oxalate metabolism by manipulating oxalate decarboxylase to treat calcium oxalate stones // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2023. – V. 234. – P. 123320. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123320.
25. Huang A. et al. High composite dietary antioxidant index is associated with reduced risk of kidney stones: a cross-sectional analysis of NHANES 2007–2020 // *Nutr. Res.* – 2024. – V. 128. – P. 60–69. DOI: 10.1016/j.nutres.2024.06.006.
26. Ene M.A. et al. The effectiveness of citrates and pyridoxine in the treatment of kidney stones // *J. Med. Life.* – 2023. – V. 16. – No 6. – P. 856–861. DOI: 10.25122/jml-2023-0234.
27. Wang J. et al. Physiological and Pathological Functions of SLC26A6 // *Front. Med. (Lausanne).* – 2021. – V. 7. – P. 618256. DOI: 10.3389/fmed.2020.618256.
28. Cornière N. et al. Dominant negative mutation in oxalate transporter SLC26A6 associated with enteric hyperoxaluria and nephrolithiasis. *J. Med. Genet.* – 2022. – V. 59. – No 11. – P. 1035–1043. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108256.
29. Heneghan J.F. et al. Regulated transport of sulfate and oxalate by SLC26A2/DTDST // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2010. – V. 298. – No 6. – P. 1363–1375. DOI: 10.1152/ajpcell.00004.2010.
30. Prochaska M.L. et al. Evidence for abnormal linkage between urine oxalate and citrate excretion in human kidney stone formers // *Physiol. Rep.* – 2021. – V. 9. – No 13. – P. e14943. DOI: 10.14814/phy2.14943.
31. Wang Y. et al. Immune-inflammatory process in nephrolithiasis: a bibliometric analysis (2000–2023) // *Heliyon.* – 2024. – V. 10. – No 16. – P. e36604. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36604.
32. Taguchi K. et al. Macrophage function in calcium oxalate kidney stone formation: a systematic review of literature // *Front. Immunol.* – 2021. – V. 12. – P. 673690. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673690.
33. Zhu W. et al. Macrophage polarization regulation shed lights on immunotherapy for CaOx kidney stone disease // *Biomed Pharmacother.* – 2024. – V. 179. – P. 117336. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117336.
34. He J. et al. Renal macrophages monitor and remove particles from urine to prevent tubule obstruction // *Immunity.* – 2024. – V. 57. – No 1. – P. 106–123.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.12.003.
35. Dominguez-Gutierrez P.R. et al. Immunotherapy for stone disease. *Curr. Opin. Urol.* – 2020. – V. 30. – No 2. – P. 183–189. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000729.