

# Роль кишечника в патогенезе мочекаменной болезни

**И.А. Деркач**

КП «Трускавецкая городская больница»

**В представленном обзоре литературы проанализированы новейшие исследования, посвященные роли кишечника (всасывания, секреции, регуляции кислотно-основного и водного обмена) в патогенезе основных видов мочевых камней. Особое внимание уделено значению мутаций отдельных генов, ответственных за кишечные транспортные системы в развитии уролитиаза.**

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, кишечник, патогенез, генетика.

В настоящее время в мире мочекаменная болезнь (МКБ) занимает 3-е место среди всех урологических заболеваний. Распространенность этой патологии выше в странах Запада (5–9% в Европе, 12% в Канаде, 13–15% в США), чем Востока (1–5%), хотя в такой азиатской стране, как Саудовская Аравия, распространенность МКБ превышает 20% [26]. В Украине уролитиаз занимает второе место среди урологических заболеваний (после инфекции мочевыводящих путей) и его доля достигает 30–45%. В 2011 году в нашей стране зарегистрировано 286 тыс. больных МКБ, ее распространенность составляет 761,1 на 100 тыс. населения. Впервые в этом году заболели более 65 тыс. человек (173 на 100 тыс. населения). Следует отметить, что за 4 года этот показатель увеличился на 20% [1]. С возрастом вероятность развития камнеобразования увеличивается и у людей старше 65 лет она вдвое выше, чем у молодых [51]. К тому же у пациентов с МКБ очень высок риск рецидива камнеобразования. В среднем, на протяжении жизни вероятность такого рецидива, при отсутствии профилактических мероприятий, достигает 40%, а в Саудовской Аравии превышает 50% [21, 26]. Однако у части пациентов заболевание не ограничивается одним рецидивом. В разных популяциях от 5% до 25% больных испытывают более двух рецидивов камнеобразования [48]. За последнее десятилетие в мире увеличивается распространенность МКБ [32, 35, 36].

**Цель исследования:** изучение современного мирового состояния исследований роли кишечника в патогенезе МКБ и значении различных мутаций (в первую очередь генов, кодирующих кишечные транспортные системы) в развитии уролитиаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели были изучены материалы ведущих научных печатных и интернет-источников в области урологии, нефрологии, гастроэнтерологии за период 1980–2014 годов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на разнообразный состав мочевых камней, имеются общие механизмы их образования. Многие звенья патогенеза камнеобразования генетически детерминированы и ассоциируются с мутациями ряда генов. Однако в настоящее время отсутствует целостное понимание роли каждой мутации. К тому же, в разных популяциях значимыми оказываются разные мутации или сочетание нескольких мутаций. Также следует учитывать и то, что при разных типах камней играет роль мутация разных генов. Практически от-

сутствует информация о роли генетических мутаций у пациентов с разными типами камней в Украине.

В то же время, МКБ отличается хроническим, рецидивирующим течением и сопровождается снижением большинства аспектов качества жизни. Показано, что на фоне приступов почечной колики снижаются показатели общего самочувствия, физического и ментального здоровья, причем такие неблагоприятные изменения сохраняются годами [13, 14]. Это ухудшение четко связано с числом рецидивов и количеством проводимых врачебных манипуляций [4]. Также следует отметить, что МКБ на 50–100% повышает риск развития хронической почечной недостаточности и в 2–2,4 раза потребность в хроническом гемодиализе [3, 22, 40]. К тому же у пациентов с МКБ достоверно выше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сопровождающихся кальцинозом аорты и ее крупных ветвей [39].

Как известно, по составу мочевые камни делятся на кальциевые (оксалатные и фосфатные), струвитные (трипель-фосфатные), уратные и цистиновые. Три четверти всех почечных камней состоят из оксалата кальция (кальциевой соли щавелевой кислоты), однако у половины этих пациентов в составе камней в разных количествах обнаруживаются и кристаллы гидроксипатита, от 10 до 20% камней состоят из струвита, около 5% из уратов и 1–2% из цистина [2]. По данным другого большого исследования, включившего более 14,5 тыс. североамериканских пациентов, 52% камней состояли из оксалата кальция, 13% фосфата кальция, 15% из их смеси, 4% составляли струвитные камни, 8% уратные и 8% оставшихся – редкие или смешанные камни [16].

Несмотря на разнообразный состав мочевых камней, имеются общие механизмы их образования. Так как чаще всего образуются кальциевые камни, то одним из основных факторов, способствующих их образованию, является гиперкальциурия. Из-за чего же она может развиваться? Ежедневно с пищей человек потребляет около 1000 мг кальция, из которых в кишечнике всасывается 200 мг в ионизированной форме, а оставшийся неионизированный выводится с фекалиями. Во внеклеточной жидкости циркулирует около 1000 мг, из них 300–500 мг ежедневно потребляется костями и столько же из них выводится, поэтому в нормальных условиях костная масса кальция не изменяется. Через почки выделяется 200 мг, т.е. весь тот кальций, который всосался в кишечнике. Таким образом, поддерживается кальциевый гомеостаз. Какие же изменения метаболизма способствуют камнеобразованию?

- Увеличение кишечного всасывания, при стабильной костной массе, приводит к гиперкальциурии.
- Даже незначительное превышение костной резорбции над синтезом сопровождается увеличением кальциурии (на 20% для каждого ммоль кальция).
- Повышение клубочковой фильтрации и/или уменьшение канальцевой реабсорбции также сопровождается гиперкальциурией.

Следует отметить, что кишечник, костная ткань и почки в метаболизме кальция выступают в качестве единого органа, поэтому изменение в одном из них приводит к реакции со сто-

роны оставшихся. Как в кишечном, так и канальцевом эпителии происходит всасывание/реабсорбция кальция с участием одинаковых механизмов и транспортных систем, включающих активный трансмембранный и пассивный внеклеточный пути.

Рассмотрим роль кишечника во всасывании кальция. При достаточно высоком пищевом потреблении этого катиона задействован пассивный парацеллюлярный путь всасывания ионов кальция из просвета кишечника (преимущественно подвздошной) во внеклеточную жидкость по градиенту концентрации. В случае ограниченного диетического поступления кальция включается активный мембранный транспорт, требующий энергетических затрат и локализованный в двенадцатиперстной и тощей кишке. Активный транспорт регулируется витамином D (кальцитриолом), а пассивный зависит от времени нахождения химуса в тонкой кишке и степени ионизации кальция. Последняя напрямую связана с уровнем внутрипросветного pH, поэтому низкая желудочная секреция или применение ингибиторов протонной помпы могут уменьшить всасывание кальция. По системе обратной связи высокое содержание ионизированного кальция в крови тормозит продукцию витамина D, что уменьшает активный транспорт в энтероцитах [7, 45].

На мембране энтеро- и колоноцитов расположены рецепторы витамина D (VDR), стимуляция которых приводит к активации мембранных кальциевых каналов TRPV6 и экспрессии кальцийтранспортирующих протеинов кальбиндинов (в первую очередь, кальбиндина-D<sub>9к</sub>). С их помощью и осуществляется активный транспорт ионов кальция внутрь клетки. Максимальное количество кальбиндинов отмечается на апикальной мембране энтероцитов проксимального отдела тонкой кишки. Второй функцией кальбиндинов является связывание внутриклеточного кальция для предотвращения повреждения им клеток [10]. В последнее время описаны и другие, не зависящие от витамина D кальцийтранспортирующие механизмы, например, кальциевые каналы L-типа Ca(v)-1.3 [23]. Показана роль некоторых гормонов в независимом от витамина D всасывании кальция. Эстрогены стимулируют активное всасывание кальция, воздействуя на эстрогенные рецепторы-α (ERα), а пролактин увеличивает как активный (повышая уровень кальцитриола), так и пассивный транспорт (влияя на клаудин-15). Глюкокортикоиды ингибируют независимое от витамина D кишечное всасывание, влияя на экспрессию TRPV6 и кальбиндина-D<sub>9к</sub> [10].

В настоящее время изучаются механизмы пассивного транспорта кальция в кишечнике. Установлено, что основное всасывание происходит в области плотных контактов энтероцитов. Важную роль в прохождении кальция в этой зоне отводят белкам клаудинам (claudin-2 и 12) [10]. Установлена роль натриево-водородного антипорта (NHE3) в такой регуловке и упоминавшегося выше клаудина-15 [17]. Показано, что пассивный транспорт зависит от некоторых гормонов, факторов роста, цитокинов, токсинов [45]. Описано воздействие кальцитриола на внеклеточный транспорт путем увеличения экспрессии таких расположенных в области плотных контактов матриксных протеинов, как кадгерин (cadherin-17) – белок клеточной адгезии и аквапорин (aquaporin-8) – белок каналов плотных контактов [10].

Из энтероцита во внеклеточную жидкость кальций выводится посредством двух активных транспортных систем: основной – кальций-АТФ-азной помпой (PMCA1b) и вспомогательной – натрий-кальциевым обменником (NCX1). Следует отметить, что экспрессия PMCA1b стимулируется кальцитриолом [45].

Как уже упоминалось выше, чаще всего кальцийсодержащие камни состоят из оксалата, т.е. кальциевой соли щавелевой кислоты. Вспомним метаболизм оксалата в человеческом организме. Выводящиеся почками оксалаты, из которых и образуются мочевые камни, имеют двойное происхождение. Это экзогенные оксалаты, т.е. абсорбированные в

кишечнике из пищи, и эндогенные, вновь синтезированные в организме. Каждый из них обеспечивает примерно половину экскретирующихся оксалатов. На первом месте среди пищевых источников оксалатов стоят растительные продукты. Больше всего их содержится в листовых овощах, бобовых, корнеплодах. Так, в 100 г шпината содержится 650 мг оксалата, злаковых хлопьях с отрубями 140 мг, в сельдерее 61 мг и шоколаде 42 мг. Достаточно много оксалатов в стручковой фасоли 33 мг, картофеле 27 мг, моркови 6 мг, белом хлебе 14 мг, а в одном стакане чая содержится почти 30 мг. Источником оксалатов могут служить и некоторые животные продукты, содержащие много коллагена. Из входящего в их состав гидроксипролина и синтезируется оксалат. Эндогенный оксалат образуется в результате множества происходящих в печени метаболических процессов. Синтез щавелевой кислоты и ее солей осуществляется из таких веществ, как: серин, глицин, гидроксипролин, этиленгликоль, и многих углеводов. Достаточно серьезным источником оксалата может являться аскорбиновая кислота, особенно при приеме ее в высоких и сверхвысоких дозах. Поэтому неконтролируемый профилактический прием пищевых добавок с аскорбиновой кислотой может способствовать камнеобразованию [52].

Всасывание оксалатов осуществляется на протяжении всего пищеварительного тракта. Начинается оно еще в желудке, в проксимальной части тонкой кишки оксалаты преимущественно секретируются, а в дистальной – адсорбируются. В толстой кишке также возможна как их абсорбция, так и секреция. Однако ведущую роль играет тонкая кишка, в которой всасывается от 2% до 18% принятых с пищей оксалатов. От чего зависит столь значительный диапазон биодоступности? Некоторые ионы, в первую очередь кальция и магния, образуя со щавелевой кислотой труднорастворимые соли, ограничивают ее кишечную абсорбцию. Второй причиной, уменьшающей количество внутрикишечных оксалатов, являются некоторые микроорганизмы, населяющие просвет тонкой кишки. В первую очередь это *Oxalobacter formigenes*, обладающий способностью использовать оксалаты в качестве метаболического субстрата, вследствие чего становится просто нечему всасываться [38, 47]. Показано, что помимо непосредственного потребления оксалатов, данный микроорганизм увеличивает кишечную секрецию и уменьшает реабсорбцию оксалатов путем воздействия на chloride/oxalate anion exchanger (CFEX, SLC26A6), расположенный на клетках кишечного эпителия [20]. Установлено, что заселение толстой кишки *O. formigenes*, является протективным фактором, более чем в три раза уменьшающим концентрацию оксалатов в плазме крови и достоверно снижающим риск рецидива оксалатных камней [42]. В настоящее время неясно, как происходит заселение кишечника этим микроорганизмом, какие факторы, кроме диетического потребления оксалатов, влияют на его популяцию, как изменяется заселение кишечника при различной кишечной патологии [24]. Обсуждается потенциальная роль и других микроорганизмов в кишечной деградации оксалатов: *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecali*, и *Lactobacillus acidophilus* [43]. В настоящее время недостаточно изучено влияние антибиотиков и других факторов, изменяющих биоценоз кишечника на развитие оксалатного уролитиаза. Хотя высказывается предположение, что найденная в украинской взрослой популяции меньшая заселенность кишечника *O. formigenes*, по сравнению с украинскими детьми, в первую очередь, связана с широким применением антибиотиков [41]. А в небольшом индийском исследовании продемонстрирована большая частота развития нефролитиаза и меньшая распространенность *O. formigenes* у людей, принимавших антибиотики [27]. Проводили несколько исследований, показавших потенциальную возможность использования разных штаммов пробиотиков для коррекции гипероксалурии, вызванной повышенным кишечным всасыванием оксалатов [25]. В настоя-

щее время считается очень перспективным применение пробиотиков на основе *O. formigenes*, а может быть и других штаммов микроорганизмов для первичной и вторичной профилактики оксалатного нефролитиаза. Проведенные *in vitro* исследования показали перспективность использования некоторых штаммов *Lactobacillus plantarum* PBS067, *Lactobacillus acidophilus* LA-14, *Bifidobacterium breve* PBS077, *Bifidobacterium longum* PBS078 не только в снижении гипероксалатурии, но и в подавлении выработки некоторых провоспалительных интерлейкинов [18]. Однако делаются выводы о необходимости дальнейших серьезных исследований [47].

Рассмотрим механизмы абсорбции оксалатов. В высококислой среде желудка молекулы щавелевой кислоты могут непосредственно проникать через базальную мембрану эпителия. Для всасывания оксалатов в кишечнике они должны находиться в ионизированной форме. Найдено несколько транспортных механизмов в энтеро- и колоноцитах. Это АТФ-зависимые каналы и несколько типов анионных обменников семейства SLC26, из которых в кишечнике найдены подтипы А2, А3, А6. При работе этих обменников возможна как секреция, так и реабсорбция оксалатов [7, 38]. Также установлена их роль в увеличении кишечного всасывания оксалатов, развитии гипероксалатурии и формирования камней, причем не только в почках, но и в мочевом пузыре [33].

К еще одному из факторов, способствующих образованию кальциевых камней, относится гипоцитратурия. Она выявляется у 15–60% пациентов с МКБ. Цитраты в моче выполняют две важные функции: служат хелаторами кальция и являются физиологическим буфером, обеспечивающим щелочную среду мочи. Любой ацидоз приводит к повышению всасывания цитрата и развитию гипоцитратурии. Известно, что любая секреторная диарея сопровождается кишечной потерей бикарбонатов и ацидозом [7].

Дополнительным фактором, способствующим образованию не только уратных, но и оксалатных камней, может быть гиперурикозурия. Известно, что для успешного формирования оксалатных камней необходимы центры кристаллизации, в качестве которых и выступают кристаллы уратов. Показано, что около 5% мочевых камней содержат не только соли кальция, но и мочевую кислоту. У больных с подагрой в 17% обнаруживают смешанные кальциево-уратные камни. При анализе большой группы пациентов с кальциевыми камнями обнаружено, что у 15% было увеличено выведение мочевой кислоты, а у 14% сочетались гиперурикозурия с гиперкальциурией [7].

Подробнее рассмотрим нарушения обмена мочевой кислоты. Как уже упоминалось выше, уратные камни по распространенности находятся на 2-м месте после кальциевых. В зависимости от страны их удельный вес колеблется от 5% в США до 40% в Израиле. Известно, что мочевая кислота является конечным звеном в цепи метаболизма пуринов. Следует отметить, что у большинства млекопитающих имеется фермент уриказы, превращающий мочевую кислоту в аллантоин. К сожалению, в процессе эволюции человек утратил этот фермент, поэтому вместо хорошо растворимого в воде аллантоина, в его организме накапливается плохо растворимая мочевая кислота. Считается, что мочевая кислота улучшает мыслительные процессы, поэтому такое изменение ее метаболизма может быть одним из факторов, повывивших человеческий интеллект. В настоящее время для лечения гиперурикемии начали применять рекомбинантную уриказу [51].

Рассмотрим роль кишечника в метаболизме мочевой кислоты. В человеческом организме мочевая кислота образуется из двух источников. Первым экзогенным являются пищевые продукты, вторым эндогенным – собственный синтез. Как уже упоминалось, мочевая кислота образуется из пуринов, поэтому продукты, богатые последними, являются основными ее источ-

никами. В просвете кишечника пурины ферментируются вначале до инозина, затем последовательно преобразуются в гипоксантин и ксантин. Под воздействием фермента ксантиноксидазы ксантин превращается в мочевую кислоту. Большинство пуринов потребляются человеком из мяса и мясопродуктов (печень, почки, сердце), птицы, рыбы и морепродуктов, грибов, орехов, некоторых овощей и фруктов, а также вина и пива. В зависимости от уровня потребления их в пищу, количество образовавшейся мочевой кислоты может варьировать в достаточно широких пределах. В крови мочевая кислота на 95% представлена солью урата натрия, а 5% ее связаны с белками.

Выводится мочевая кислота также несколькими путями. Две трети ее выделяется почками, остальная треть преимущественно через пищеварительный тракт, хотя возможно выделение через кожу и слюнные железы. Выделившаяся в просвет кишечника мочевая кислота может разрушаться кишечной микрофлорой с образованием углекислого газа и аммония. CO<sub>2</sub> затем выделяется через легкие или естественные отверстия, а аммоний служит пищевым субстратом для микроорганизмов.

Следует отметить, что для формирования уратных камней большее значение имеет рН мочи. При его снижении меньше 5,5, т.е. уже в слабокислой среде, мочевая кислота становится плохо растворимой в воде и начинает кристаллизоваться. Интересно отметить, что если у пациентов с оксалатными камнями отмечаются только кратковременные утренние эпизоды ацидификации мочи, то при мочеиспускании регистрируется круглосуточное снижение ее рН. Это объясняется тем, что при кратковременном снижении рН образуются небольшие кристаллы урата натрия, не способные достигнуть клинически значимых размеров, однако они могут служить центрами кристаллизации оксалатов [8]. Как известно, рН мочи зависит от количества выделяющихся водородных ионов и состояния буферных систем мочи. Образование протонов увеличивается при ацидозе. Поэтому любой продолжительный ацидоз в значительной степени повышает риск образования уратных камней. Среди причин ацидификации мочи выделяют: увеличение пищевого поступления водородных ионов (чаще за счет большого количества белков), нарастание метаболического образования протонов (метаболический синдром, лактоацидоз при больших физических нагрузках), потеря бикарбонатов при любой диарее. Буферные системы мочи представлены в первую очередь аммонием, вспомогательную роль играют фосфаты, креатинин, ураты, цитраты и оксалаты. У пациентов с уратным камнеобразованием отмечается не только увеличение продукции/кишечного всасывания водородных ионов, но и уменьшение почечной экскреции аммония. В то же время, у больных с оксалатными камнями выделение аммония не нарушено [51]. Еще одним механизмом, способствующим развитию ацидоза и образованию уратных камней, может быть увеличение кишечной продукции водородных ионов вследствие изменения кишечной микрофлоры [33].

Учитывая рассмотренные патогенетические механизмы, в настоящее время выделяют следующие факторы риска МКБ. К потенциально обратимым факторам принято отнести: диету с избытком соли, белка и дефицитом кальция, метаболический синдром, жаркий климат, работу в горячих условиях. Необратимы следующие факторы: отягощенный семейный анамнез, первичная гипероксалатурия и цистинурия, генетическая предрасположенность [36]. К факторам риска рецидивов камнеобразования относят: гиперкальциурию, малый объем мочи, гиперурикозурию и гипоцитратурию [7].

Подробнее рассмотрим некоторые факторы риска, связанные с кишечником. Лучше всего изучена роль диетического потребления кальция. В 50-е годы прошлого столетия предполагалось, что если камни преимущественно состоят из солей

кальция, то ограничение последнего должно уменьшить риск камнеобразования. Однако многочисленные исследования доказали обратное [36]. Объясняется это упоминавшейся выше способностью солей кальция образовывать с оксалатами плохо растворимые соединения, не способные всосаться в кишечнике. Поэтому при низком диетическом содержании кальция риск развития, в первую очередь, оксалатных камней возрастает. В рандомизированных исследованиях доказано снижение риска образования камней на фоне диеты с высоким содержанием кальция [11]. Не меньшую роль в литогенезе играет диетическое потребление натрия. Как показали рандомизированные исследования, избыток диетического натрия приводит к увеличению почечной экскреции кальция, гиперкальциурии и увеличению риска камнеобразования [6]. Третьим диетическим фактором, способствующим камнеобразованию, является избыточное потребление животных белков. Показано, что при таком типе питания возрастает риск образования не только уратных, но и кальциевых камней, а диета с ограничением соли и животных белков защищает от возникновения и роста мочевых камней [6, 36]. К одному из возможных диетических факторов риска развития МКБ относится низкое потребление растительных волокон. Так, в североамериканском исследовании показано, что у женщин с МКБ достоверно ниже потребление растительных волокон, овощей и фруктов, по сравнению с аналогичной популяцией (с учетом многофакторной коррекции других факторов риска МКБ). В то же время, отсутствует доказательство протективного воздействия обогащенной растительными волокнами диеты для вторичной профилактики камнеобразования [44].

К важным обратимым факторам риска относится метаболический синдром, примерно на 30% увеличивающий заболеваемость МКБ [30]. Даже изолированная гиперинсулинемия повышает кишечную абсорбцию кальция, что приводит к развитию гиперкальциурии. В настоящее время отсутствуют строгие доказательства положительного влияния нормализации массы тела на частоту развития мочевых камней. Тем не менее, ожирение и метаболический синдром принято относить к потенциально модифицируемым факторам риска [36].

Однако не у всех людей с повышенной массой тела и нездоровой диетой развивается уролитиаз. Это может объясняться наличием или отсутствием врожденных изменений метаболизма (в первую очередь, кишечного всасывания), необходимых для реализации диетических факторов риска. И действительно, наследственная предрасположенность примерно в 2,5 раза повышает вероятность развития МКБ [36]. Считается, что 15% больных нефролитиазом и около половины пациентов с рецидивирующими камнями имеют генетическую предрасположенность [12]. В настоящее время известно более трех десятков генов, ассоциированных с моногенной формой данной патологии. Среди них найдены аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой [15]. В мире проводят серьезные исследования для уточнения локализации мутаций при различных вариантах данной патологии, а также начинают разрабатываться методы генной терапии. Чаще всего мутации обнаруживаются в генах, кодирующих транспортные системы почечных канальцев (SLC) [19].

Учитывая разные патогенетические механизмы развития МКБ, рассмотрим некоторые генетические особенности кальциевого нефролитиаза, связанные с кишечным всасыванием. Абсорбтивная гиперкальциурия может быть связана с мутацией гена растворимой аденилатциклазы (soluble adenylate cyclase – sAC), расположенный на 1 хромосоме. Показано, что при такой мутации происходит увеличение кишечной абсорбции кальция и развивается остеопороз [28, 29]. Второй группой генов, ответственных за такой вариант гиперкальциурии, являются гены, кодирующие рецепторы TRPV5 и TRPV6. Как уже упоминалось выше, данные рецепторы рас-

положены на эпителии энтероцитов и стимулируют активное кишечное всасывание кальция. Установлено, что мутация гена TRPV6 у больных с МКБ сопровождается повышением кишечной абсорбции кальция и гиперкальциурией [46]. В то же время, в голландской популяции не удалось показать роль мутации гена другого кальциевого рецептора TRPV5 в генезе МКБ [31]. В последние годы много внимания уделялось изучению роли полиморфизма гена Calcium-Sensing Receptor CaSR (3q13.3-21) в генезе гиперкальциурии. Такие рецепторы найдены на мембранах паращитовидных, С-клеток щитовидных желез, эпителиа почечных канальцев, остеобластов, кишечном эпителии. Найдено несколько мутаций этого гена. Мутация (Arg990Gly) сопровождается гиперкальциурией и приводит к нефролитиазу в разных популяциях. Мутации (rs7652589 и rs1501899) также приводят к развитию МКБ, при сохраняющейся экскреции цитратов [34, 50]. Причем, в итальянском исследовании обнаружена роль мутации только rs6776158 (A>G) промотора гена 1 у больных с МКБ, при этом в мозговом веществе почек отмечалось снижение синтеза мРНК CaSR и клаудина 14 (CLDN14) [49]. В последнем систематизированном обзоре, посвященном изучению роли мутаций гена CaSR в патогенезе МКБ, делаются выводы о недостаточном количестве данных для вынесения окончательных выводов и о необходимости продолжения исследований в разных популяциях [5].

Большое внимание уделялось изучению роли мутации гена рецепторов витамина D (VDR) в генезе МКБ. В 90-е годы прошлого столетия была показана роль таких мутаций в изменении кишечного всасывания кальция и развитии остеопороза, что послужило основой изучения VDR мутаций у больных с уролитиазом [37]. Как показали дальнейшие исследования, имеется несколько мутаций гена VDR. К наиболее изученным относятся BsmI (rs1544410), Fok1 (rs2228570), TaqI (rs731236) и ApaI (rs7975232). В мета-анализе 4 исследований установлено, что при мутациях BsmI bb и Fok1 FF отмечается достоверное увеличение выведения кальция с мочой, хотя, как отмечают авторы, необходимы дальнейшие углубленные исследования [53]. Этой же группой авторов проанализированы 6 исследований взаимосвязи тех же мутаций гена VDR с уролитиазом. В разных популяциях получены неоднозначные данные. У азиатов установлена четкая связь между VDR-мутациями (Fok1 f и ff, TaqI TT и ApaI) с развитием МКБ, в то же время у западноевропейцев и североамериканцев такая связь отсутствовала [52]. Также делается вывод о необходимости проведения более широких исследований мутаций гена VDR в разных популяциях. Учитывая роль половых гормонов в кишечном всасывании кальция, изучалась роль мутаций генов андрогеновых и эстрогеновых рецепторов. Показано, что CAG мутация андрогеновых рецепторов и TA эстрогеновых приводит к увеличению риска развития МКБ у мужчин, особенно при сочетании с мутациями гена VDR [9].

## ВЫВОДЫ

Как видно из рассмотренных выше механизмов камнеобразования, крайне важна роль кишечника в патогенезе практически любых видов мочевых камней. В первую очередь, это происходит из-за изменения кишечного всасывания, секреции, внутрипросветного переваривания и связывания основных субстратов камнеобразования: кальция, оксалатов и уратов. Не меньшее значение имеет кишечник в регуляции кислотно-основного и водно-электролитного балансов организма, также тесно связанных с процессами камнеобразования. Все эти механизмы зависят от генетически детерминированных особенностей строения рецепторов и транспортных систем кишечника, поэтому дальнейшее их изучение открывает перспективы для ранней диагностики и профилактики МКБ.

## Роль кишечника у патогенезі сечокам'яної хвороби І.А. Деркач

У наданому огляді літератури проаналізовано новітні дослідження, присвячені ролі кишечника (всмоктування, секреції, регулювання кислотно-лужного та водного обміну) у патогенезі основних видів сечових каменів. Особливу увагу приділено значенню мутацій окремих генів, відповідальних за кишкові транспортні системи у розвитку уролітіазу.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, кишечник, патогенез, генетика.

## Intestinal role in pathogenesis of urolithiasis I.A. Derkach

In the present literature review analyzed the latest research on the role of the intestine (absorption, secretion, regulation of acid-base and water exchange) in the pathogenesis of the main types of urinary stones. Particular attention is paid to the role of mutations of individual genes responsible for intestinal transport system in the development of urolithiasis.

**Key words:** urolithiasis, intestine, pathogenesis, genetic.

### Сведения об авторе

Деркач Игорь Анатольевич – КП «Трускавецкая городская больница», 82200, г. Трускавец, ул. Данилишинных, 62

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

1. Протокол ведення хворих. Сечокам'яна хвороба (МКХ-10: N20-23). Камени нирки з каменем в сечоводі (МКХ-10: N20.2).
2. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013;2013:292953.
3. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Alberta Kidney Disease Network. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ.* 2012 Aug 29;345:e5287.
4. Bensalah K, Tuncel A, Gupta A, et al. Determinants of quality of life for patients with kidney stones. *J Urol.* 2008 Jun;179(6):2238-43.
5. Besiroglu H, Sahin S, Otunctemur A, Ozbek E. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in patients with calcium urolithiasis: a systematic review. *Ren Fail.* 2014 Sep;36(8):1187-92.
6. Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalcaemia. *N Engl J Med.* 2002 346(2):77-84.
7. Bushinsky DA, Coe FL, Moe OW. Nephrolithiasis. In: *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Saunders, 2007, 1299-349.
8. Cameron M, Maalouf NM, Poindexter J, et al. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. *Kidney Int.* 2012 Jun;81(11):1123-30.
9. Chen WC, Wu HC, Lin WC, et al. The association of androgen- and oestrogen-receptor gene polymorphisms with urolithiasis in men. *BJU Int.* 2001 Sep;88(4):432-6.
10. Christakos S, Dhawan P, Porta A, et al. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Dec 5;347(1-2):25-9.
11. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004;164(8):885-91.
12. Dawson PA, Sim P, Mudge DW, Cowley D. Human SLC26A1 gene variants: a pilot study. *Scientific World Journal.* 2013 Oct 22;2013:541710.
13. Diniz DH, Blay SL, Schor N. Quality of life of patients with nephrolithiasis and recurrent painful renal colic. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(3):c91-7.
14. Donnelly CJ 3rd, Gupta A, Bensalah K, et al. Longitudinal evaluation of the SF-36 quality of life questionnaire in patients with kidney stones. *Urol Res.* 2011 Apr;39(2):141-6.
15. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 28: 1923-42.
16. Gault MH, Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15624 Stones: comparisons of results for 1980-1983 and 1995-1998. *J Urol* 2000; 164: 302-307.
17. Ghishan FK, Kiela PR. Small intestinal ion transport. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Mar;28(2):130-4.
18. Giardina S, Scilironi C, Michelotti A, et al. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci.* 2014 Mar;79(3):M384-90.
19. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen Monogenic Genes Account for 15% of Nephrolithiasis/Nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Oct 8. [Epub ahead of print].
20. Hatch M, Cornelius J, Allison M, et al. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int* 2006;69:691-698.
21. Johri N, Cooper B, Robertson W, et al. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):c159-71.
22. Keddiss MT, Rule AD. Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 Jun;41(3):187-96.
23. Kellett GL. Alternative perspective on intestinal calcium absorption: proposed complementary actions of Ca(v)1.3 and TRPV6. *Nutr Rev.* 2011 Jul;69(7):347-70.
24. Knight J, Deora R, Assimos DG, Holmes RP. The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis.* 2013 Jun;41(3):187-96.
25. Liebman M, Al-Wahsh IA. Probiotics and other key determinants of dietary oxalate absorption. *Adv Nutr.* 2011 May;2(3):254-60.
26. Lipez M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatric Nephrology*, 2010, v. 25, no. 1, pp. 49-59.
27. Mittal RD, Kumar R, Bid HK, Mittal B. Effect of antibiotics on Oxalobacter formigenes colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol.* 2005 Jan-Feb;19(1):102-6.
28. Reed BY, Gitomer WL. The Genetics of Stone Disease. In: *Stoller M L, Meng MV, Urinary Stone Disease.* 2007 Humana Press Inc. p.35-54.
29. Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ. et al. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalcaemia phenotype and low spinal bone density.
30. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol.* 2014 Aug;27(4):371-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696310>
31. Renkema KY, Lee K, Topala CN, et al. TRPV5 gene polymorphisms in renal hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1919-24.
32. Roudakova K, Monga M. The evolving epidemiology of stone disease. *Indian J Urol* 2014;30:44-8.
33. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol.* 2014 Jun;27(3):241-5.
34. Sayer J.A. The Genetics of Nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol* 2008; Vol. 110, No. 2, 37-43.
35. 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;62:160-5.
36. Scales CD Jr. Epidemiology of Stone Disease. In: *Knoll T., Pearle M.S. (eds.), Clinical Management of Urolithiasis.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013. p. 1-8.
37. Scott P, Ouimet D, Valiquette L, et al. Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc. -1999* May; 10(5): 1007-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232686>
38. Shah O, Holmes RP, Assimos DG. Management of Patients With Hyperoxaluria. In: *Stoller M L, Meng MV, Urinary Stone Disease.* 2007 Humana Press Inc.103-19.
39. Shavit L, Girfoglio D, Vijay V, et al. Vascular calcification and bone mineral density in recurrent kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Feb 6;10(2):278-85.
40. Shoag J, Halpern J, Goldfarb DS, Eisner BH. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. *J Urol.* 2014 Nov;192(5):1440-5.
41. Sidhu H, Enatska L, Ogdan S, et al. Evaluating Children in the Ukraine for Colonization With the Intestinal Bacterium Oxalobacter formigenes, Using a Polymerase Chain Reaction-based Detection System. D:\Downloads\Mol HYPERLINK «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462596>» HYPERLINK «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462596>»-1997;2(2):89-97. «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462596>»
42. Siener R, Bangen U, Sidhu H et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2013 Jun;83(6):1144-9.
43. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int.* 2009 Jan;103(1):18-21.
44. Sorensen MD, His RS, Chi T, et al. Women's Health Initiative Writing Group. Dietary Intake of Fiber, Fruit and Vegetables Decreases the Risk of Incident Kidney Stones in Women: A Women's Health Initiative Report. *J Urol.* 2014 May 22. pii: S0022-5347(14)03618-0.
45. Stackhouse GB, Stoller ML. Calcium Physiology. In: *Stoller M L, Meng MV, Urinary Stone Disease.* 2007 Humana Press Inc. p.85-101.
46. Suzuki Y, Pasch A, Bonny O, et al. Gain-of-function haplotype in the epithelial calcium channel TRPV6 is a risk factor for renal calcium stone formation. *Hum Mol Genet.* 2008 Jun 1;17(11):1613-8.
47. Torzewska A. Oxalobacter formigenes - characteristics and role in development of calcium oxalate urolithiasis. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013 Nov 27;67:1144-53.
48. Tuerk C. Metabolic Work-Up. In: *Knoll T., Pearle M.S. (eds.), Clinical Management of Urolithiasis.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013. p. 187-91.
49. Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3839-47.
50. Vezzoli G, Terranegra A, Soldati L. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in patients with calcium nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol.* 2012;21(4):355-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22660550>
51. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2011 Dec;9(3-4):207-217.
52. Wróblewski K. Can the administration of large doses of vitamin C have a harmful effect? *Pol Merkuri Lekarski.* 2005 Oct;19(112):600-3.
53. Zhou TB, Jiang ZP, Huang MF, Zhang R. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the urine calcium level in nephrolithiasis patients. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014 Jul 7:1-5. [Epub ahead of print].
54. Zhou TB, Jiang ZP, Li AH, Ju L. Association of vitamin D receptor Bsm1 (rs1544410), Fok1 (rs2228570), TaqI (rs731236) and Apal (rs7975232) gene polymorphism with the nephro-lithiasis susceptibility. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014 Jul 22:1-8. [Epub ahead of print].

Статья поступила в редакцию 17.03.2015